Notă

Medicina este o știință în continuă evoluție . Pe măsură ce se efectuează noi cercetări și experiența clinică se extinde și în ciuda avertismentelor noastre alarmate că ne apropiem de sfârșitul erei antibioticelor, incidența bacteriilor rezistente continuă să crească. Proporțiile de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină , Staphylococcus *aureus* rezistent la meticilină (MRSA) dobândit în spital și Enterococcus rezistent la vancomicină (VRE) *continuă să crească.* MRSA dobândit în comunitate (cMRSA) este acum un fenomen comun la nivel mondial. *Acinetobacter* și *Pseudomonas* rezistente la medicamente multiple sunt realități zilnice în multe dintre spitalele noastre. Presa avertizează acum *publicul* cu privire la existența „ spitalelor murdare". Acum, mai mult ca niciodată, este esențial ca profesioniștii din domeniul sănătății să înțeleagă principiile terapiei antiinfecțioase adecvate și utilizarea judicioasă a agenților antiinfecțioși. Aceştia ar trebui rezervați infecțiilor tratabile, nu utilizați pentru a liniști pacientul sau familia acestuia. Prea des , pacienții cu infecții virale, pentru care terapia antiinfecțioasă nu este garantată , ajung la cabinetul medicului așteptându-se să fie tratați cu un antibiotic. De asemenea , personalul medical prescrie frecvent antibiotice pentru a îndeplini aceste așteptări. Medicii care nu au cunoștințe de principii microbiologice utilizează agenți antiinfecțioși în același mod în care ar utiliza medicamente mai convenționale , cum ar fi antiinflamatoarele , antihipertensivele și medicamentele pentru afecțiuni cardiace. Aceștia utilizează unul sau două antibiotice cu spectru larg pentru a trata toți pacienții.

o carte medicală LANGE

Boli infecțioase

A doua ediție

FREDERICK S. SOUTHWICK, M.D.

Profesor de medicină
Șef al Catedrei de Boli Infecțioase,
Vicepreședinte al Catedrei de Medicină, Facultatea
de Medicină a Universității din Florida , Gainesville ,
Florida

Traducere:
Diana Guadalupe Pineda Sánchez

Graw
LLLM

ORAȘUL MEXICO • BOGOTA • BUENOS AIRES • CARACAS • ORAȘUL GUATEMALA • MADRID • NEW YORK • SAN JUAN • SANTIAGO • SAO PAULO • AUCKLAND • LONDRA • MILANO • MONTREAL • NEW DELHI • SAN FRANCISCO • SYDNEY • SINGAPORE • ST. LOUIS • TORONTO

Director editorial: Javier de León Fraga
Editor sponsor: Gabriel Romero Hernández
Editare stil: Eloy Pineda Rojas
Compoziție și machetare: Servicii editoriale 6Ns SA de CV

NOTA

Medicina este o știință în continuă evoluție. Pe măsură ce apar noi cunoștințe, vor fi necesare schimbări terapeutice. Autorii și editorii au depus toate eforturile pentru a se asigura că tabelele cu dozajul medicamentelor sunt corecte și în concordanță cu practicile stabilite la momentul publicării. Cu toate acestea, având în vedere posibilitatea erorilor umane și a schimbărilor în medicină, nici editorii, nici oricine altcineva implicat în pregătirea acestei lucrări nu garantează că informațiile conținute aici sunt corecte sau complete și nici nu sunt responsabili pentru erori sau omisiuni sau pentru rezultatele obținute utilizând aceste informații. Este recomandabil să se consulte alte surse de date; de exemplu, și în special, fișa informativă inclusă în fiecare medicament trebuie consultată pentru a se asigura că informațiile din această lucrare sunt corecte și că nu au existat modificări ale dozajului recomandat sau contraindicații pentru administrarea acestuia. Acest lucru este deosebit de important în ceea ce privește medicamentele noi sau utilizate rar. De asemenea, trebuie consultate laboratoarele pentru a obține informații despre valorile normale.

BOLI INFEȚIOASE

Reproducerea totală sau parțială a acestei lucrări prin orice mijloace este interzisă fără autorizația scrisă a editorului.

Graw Educación

DREPTURI DE AUTOR © 2009 privind prima ediție în spaniolă de McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, SA de CV
O filială a The McGraw-Hill Companies, Inc.
Prolongación Paseo de la Reforma 1015, Torre A, Piso 17, Col. Desarrollo Santa Fe,
Delegación Álvaro Obregón CP 01376, México, DF
Membru al Camerei Naționale a Industriei Editoriale din Mexic, înregistrare nr. 736

ISBN 13: 978-970-10-7023-9

Tradus din a doua ediție în limba engleză a:
Boli infecțioase. Un curs clinic scurt
Drepturi de autor © 2008, de *The McGraw-Hill Companies, Inc.*
Toate drepturile rezervate
ISBN 13: 978-0-07-1477222

1234567890
Tipărit în Mexic

0876543219
Printed in Mexico

Dedicare

Mamei și tatălui meu , lui Ann și Wayne Southwick și frumoasei mele soții, Kathie Southwick, pentru tot sprijinul lor iubitor .

Conținut

Plăcile color sunt situate între paginile 180 și 181.

Contribuitor este viii
Prefață ix
Mulțumiri xi

1 TERAPIE ANTIINFECȚIOASĂ 1

2 SINDROMUL SEPTIC 57

3 PACIENT FEBRIL 66

4 INFECȚII PLUMĂRALE 79

5 INFECȚII ALE OCHILOR, GÂTULUI, URECHILOR ȘI NASULUI 120

6 INFECȚII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL 139

7 INFECȚII CARDIOVASCULARE 167

8 INFECȚII GASTROINTESTINALE ȘI HEPATOBILIARE 190

9 Infecții ale tractului urinar și boli cu transmitere sexuală AL 231

10 INFECȚII ALE PIELII ȘI ȚESUTURILOR MOI 256

11 OSTEOMIELITĂ, INFECȚII ALE PROTEZELOR ARTICULAȚIARE, INFECȚII ALE PICIORULUI DIABETIC ȘI ARTRITA SEPTICĂ 273

12 Infecții parazitare 288

13 INFECȚII ZOONOTICE 322

14 BIOTERORISM 349

15 BOLI VIRALE SEVERE LA PACIENTUL ADULT 365

16 INFECȚII LA GAZDA IMUNODEFICIENTĂ 384

17 INFECȚIA CU HIV 396

Index alfabetic 435

Contribuitori

Bernard Hirschel, M.D.
Profesor de medicina
División de enfermedades infecciosas
Universidad de Ginebra
Ginebra, Suiza

P. Daniel Lew, M.D.
Profesor de medicina y jefe de enfermedades infecciosas
Universidad de Ginebra
Ginebra, Suiza

Reuben Ramphal, M.D.
Profesor de medicina
División de enfermedades infecciosas
University of Florida College of Medicine
Gainesville, Florida

Frederick S. Southwick, M.D.
Profesor de medicina
Jefe de enfermedades infecciosas
Vicepresidente de medicina
University of Florida College of Medicine
Gainesville, Florida

Sankar Swaminathan, M.D.
Profesor asociado de medicina División de enfermedades infecciosas University of Florida College of Medicine Gainesville, Florida

Prefaţă

■ SFÂRŞITUL EREI ANTIBIOTICE?

Revistele *Time şi Newsweek* au anunţat „Sfârşitul erei antibioticelor" , reiterând preocupările multor experţi în boli infecţioase şi politici de sănătate. Raportul publicaţiei *Chicago Tribune* despre „ Spitalele nesănătoase" avertizează că „utilizarea excesivă a antibioticelor produce germeni rezistenţi la medicamente , care se răspândesc din spitale în comunitate în rate fără precedent ". Enterococii rezistenţi la vancomicină (ERV) şi *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) se găsesc acum frecvent la pacienţii spitalizaţi , iar un nou Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (cMRSA) , dobândit în comunitate , extrem de virulent , infectează sportivii de liceu şi studenţi . Tuberculoza extensiv *rezistentă la* medicamente (XDR - TB) a dus la o mortalitate de aproape 100 % într -o epidemie din Africa de Sud. Bolile infecţioase nou descoperite , cum ar fi SARS, gripa aviară , ehrlichioza , boala Lyme şi encefalita West Nile , devin ameninţări la adresa bunăstării noastre. Malaria rămâne o cauză principală de deces în multe părţi ale lumii. Atacul bioterorist din 2001 din Statele Unite, care a trimis spori de antrax prin poştă , ilustrează nevoia critică ca profesioniştii din domeniul sănătăţii să recunoască manifestările acestui agent patogen aproape uitat şi ale altora care pot fi folosiţi ca arme de distrugere în masă. Epidemia de SIDA continuă să aibă consecinţe devastatoare în sudul Africii şi se răspândeşte într - un ritm alarmant în Asia şi fosta Uniune Sovietică. Tulpinile HIV rezistente la antiretrovirale sunt în creştere în Statele Unite şi Europa. Boli despre care se credea odinioară că au etiologii non- infecţioase sunt acum confirmate ca având origini microbiene. Bolile infecţioase reapar ca o prioritate la nivel mondial, iar pentru a satisface nevoile secolului XXI, profesioniştii din domeniul sănătăţii trebuie să aibă o înţelegere solidă a bolilor infecţioase clinice.

■ CARACTERISTICI ALE CELEI DE-A DOUA EDIŢII

Aceasta este a doua ediţie a unui manual conceput ca un curs de 30 de zile pentru a oferi o bază solidă în principiile bolilor infecţioase clinice . A fost creat un compendiu concis al acestui domeniu important , permiţând medicilor, studenţilor la medicină , asistenţilor medicali şi asistenţilor medicali să înţeleagă, să diagnosticheze şi să trateze bolile infecţioase comune .

Stăpânirea domeniului bolilor infecţioase poate părea o sarcină descurajantă; multe manuale din domeniu au peste o mie de pagini . Scopul nostru a fost să facem această sarcină mai uşoară şi mai plăcută. Indicând numărul de zile dedicate studierii fiecărui capitol , am creat un program pentru finalizarea fiecărui subiect. Făcând paşi mici odată , o sarcină aparent dificilă poate fi îndeplinită mai uşor . Cartea a fost scurtată pentru a permite finalizarea în 30 de zile. Acest lucru a fost posibil prin crearea unei game largi de tabele care rezumă metodele de evaluare clinică, dozele agenţilor antiinfecţioşi şi toxicităţile medicamentelor . Memorarea nu este necesară , dar referinţele sunt esenţiale atunci când consultaţi pacienţii .

Capitolele sunt organizate pe sisteme de organe , ori de câte ori este posibil, deoarece acesta este modul în care medicii abordează bolile infecţioase . Ca şi în ediţia precedentă, fiecare capitol începe cu întrebări îndrumătoare pentru a încuraja cititorul să caute informaţii pe măsură ce citeşte . Severitatea potenţială a fiecărei boli este evaluată pentru a oferi medicilor fără experienţă o idee despre cât de repede ar trebui iniţiat tratamentul . Subiectele cheie sunt incluse în zonele umbrite pentru a evidenţia cele mai importante informaţii pe care medicii trebuie să le cunoască atunci când gestionează fiecare infecţie. Sunt incluse, de asemenea, diagrame simple care rezumă tratamentele şi principiile patogenezei . Toate capitolele au fost actualizate pentru a reflecta ghidurile actuale de tratament şi diagnostic ale *Societăţii Americane de Boli Infecţioase* .

America (IDSA) , iar referințe actualizate au fost incluse la sfârșitul fiecărui capitol. Scopul este de a îmbunătăți înțelegerea profesioniștilor din domeniul sănătății cu privire la bolile infecțioase și de a le oferi cele mai noi metode de gestionare a infecțiilor . Credem cu tărie că numai printr -o campanie educațională coordonată pentru a preda principiile bolilor infecțioase și utilizarea judicioasă a agenților care le combat putem evita „sfârșitul erei antibioticelor ” .

Mulțumiri

Îi sunt recunoscător Dr. Morton Swartz, care mi -a stârnit pentru prima dată interesul pentru bolile infecțioase. De asemenea, le voi fi întotdeauna recunoscător doctorilor James McGuigan și Tom Stossel pentru că mi-au fost mentori de-a lungul carierei mele . Le mulțumesc colaboratorilor mei , doctorii P. Daniel Lew, Reuben Ramphal, Sankar Swaminathan și Bernard Hirschel, pentru contribuțiile lor perspicace și bine scrise . Dr. Hirschel și cu mine suntem recunoscători doctorilor Markus Flepp , Véronique Schiffer și Rainer Weber pentru sprijinul acordat în secțiunile capitolului 17. Mulțumesc numeroșilor studenți la medicină de la Universitatea din Florida care au oferit feedback util la prima ediție . Comentariile lor au ghidat multe dintre îmbunătățirile din a doua ediție.

Aș dori să-i mulțumesc în mod special lui James Shanahan de la McGraw-Hill, care mi-a fost platformă de dialog pe tot parcursul procesului de scriere , lucru esențial pentru a transforma această a doua ediție într-o publicație autentică din seria Lange . În cele din urmă , recunosc excelenta muncă de ilustrații a lui Roger Hoover .

Frederick Southwick

Terapia antiinfecţioasă

Timp recomandat pentru finalizare: 3 zile

Frederick Southwick, MD

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Suntem la sfârşitul erei antibioticelor ?*
2. *De ce apar brusc „supermicrobii ” în spitalele noastre?*
3. *Cum devin bacteriile rezistente la antibiotice ?*
4. *Cum poate fi prevenită selecţia continuă a microorganismelor extrem de rezistente?*
5. *Este tratamentul cu antibiotice întotdeauna cea mai bună cale de acţiune?*
6. *Un singur antibiotic vindecă toate infecţiile?*
7. *Care sunt strategiile pentru utilizarea optimă a antibioticelor?*
8. *Cum se face distincţia între colonizare şi infecţie şi de ce este importantă această distincţie?*

În ciuda avertismentelor sumbre că ne apropiem de sfârşitul erei antibioticelor, incidenţa bacteriilor rezistente la antibiotice continuă să crească. Proporţiile de *Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină , Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (*MRSA*) dobândit în spital şi Enterococcus rezistent la vancomicină (*VRE*) continuă să crească. MRSA (în comunitate) este acum comun în întreaga lume.

Acinetobacter şi Pseudomonas multirezistente la medicamente sunt realităţi cotidiene în multe dintre spitalele noastre. Presa alertează publicul larg cu privire la existenţa „ spitalelor murdare”. Este important ca profesioniştii din domeniul medical să înţeleagă principiile terapiei antiinfecţioase adecvate şi utilizarea judicioasă a agenţilor antiinfecţioşi , care trebuie rezervaţi infecţiilor tratabile ; aceştia nu ar trebui utilizaţi pentru a linişti pacientul sau familia acestuia.

De multe ori, pacienţii cu infecţii virale, care nu necesită terapie antiinfecţioasă , ajung la cabinetul medicului aşteptându-se să fie trataţi cu antibiotice; lucrătorii din domeniul sănătăţii le prescriu foarte frecvent pentru a îndeplini aceste aşteptări .

Medicii care nu au cunoştinţe de principii microbiologice utilizează agenţi antiinfecţioşi mai mult decât medicamente convenţionale, cum ar fi antiinflamatoarele, antihipertensivele şi medicamentele cardiace . Aceştia folosesc unul sau două antibiotice cu spectru larg pentru a trata toţi pacienţii suspectaţi de infecţii .

Multe antibiotice cu spectru larg pot trata eficient aproape toate infecţiile bacteriene fără a necesita un diagnostic cauzal specific. Cu toate acestea , utilizarea excesivă şi aplicarea empirică a acestora au dus la selectarea unor agenţi patogeni extrem de rezistenţi. O abordare simplistă a terapiei antiinfecţioase nu este recomandată , iar stabilirea unui set de reguli fixe pentru utilizarea acestor agenţi s-a dovedit a fi dăunătoare pacienţilor . Această abordare ignoră adaptabilitatea uimitoare a bacteriilor, fungilor şi virusurilor . Nu este o coincidenţă faptul că aceste forme de viaţă mai primitive au supravieţuit milioane de ani , mult mai mult decât rasa umană .

Regulile de utilizare a terapiei antiinfecţioase sunt dinamice şi trebuie să ţină cont de capacitatea agenţilor patogeni de a se adapta la presiunile selective exercitate de utilizarea excesivă a agenţilor antibiotici , antifungici şi antivirali . Zilele abordării „de tip puşcă” în tratarea bolilor infecţioase trebuie să se încheie, altfel mai mulţi pacienţi se vor infecta cu microorganisme multirezistente care nu pot fi tratate. Numai prin utilizarea judicioasă a terapiei antiinfecţioase putem spera să amânăm sfârşitul erei antibioticelor .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce priveşte terapia antiinfecţioasă

1. Antibioticele sunt frecvent prescrise pentru a satisface așteptările pacientului, mai degrabă decât pentru a trata o infecție bacteriană propriu-zisă.
2. Un singur antibiotic nu poate satisface toate nevoile bolilor infecțioase.
3. Medicii ignoră uimitoarea adaptabilitate a bacteriilor, fungilor și virusurilor care le amenință pacienții.
4. Terapia antiinfecțioasă este dinamică și necesită o înțelegere de bază a microbiologiei.
5. Abordarea „de tip pușcă" în tratarea bolilor infecțioase trebuie să înceteze, altfel este foarte probabil să asistăm cu adevărat la sfârșitul erei antibioticelor.

■ REZISTENȚĂ LA ANTIBIOTICE

MODIFICĂRI GENETICE CARE DUCE LA REZISTENȚĂ ANTIMICROBIAN

Pentru a înțelege de ce antibioticele trebuie utilizate cu judecată , medicii trebuie să înțeleagă cum se adaptează bacteriile la mediul lor. O mutație punctuală în ADN-UL LOR se poate dezvolta atunci când se replică . Acest lucru se întâmplă în mod natural, dar nu oferă niciun avantaj de supraviețuire , cu excepția cazului în care bacteriile sunt supuse unor presiuni selective. În cazul unei mutații care conferă rezistență la un anumit antibiotic, expunerea la acel antibiotic permite clonei rezistente să prospere, în timp ce restul mor , incapabile să concureze pentru nutrienți. Prin urmare, tulpina rezistentă devine flora bacteriană dominantă .

Pe lângă mutațiile punctuale, bacteriile pot folosi trei mecanisme principale pentru transferul de material genetic :

1. **Conjugare** . Bacteriile conțin adesea structuri de ADN circulare , bicatenare, numite plasmide, care se află în afara genomului bacterian (Figura 1.1). Aceste plasmide poartă gene de rezistență („R") care, printr -un mecanism numit „conjugare", pot fi transferate de la o bacterie la alta. Plasmida codifică formarea unui pilus pe suprafața exterioară a bacteriei donatoare, care se atașează de un...

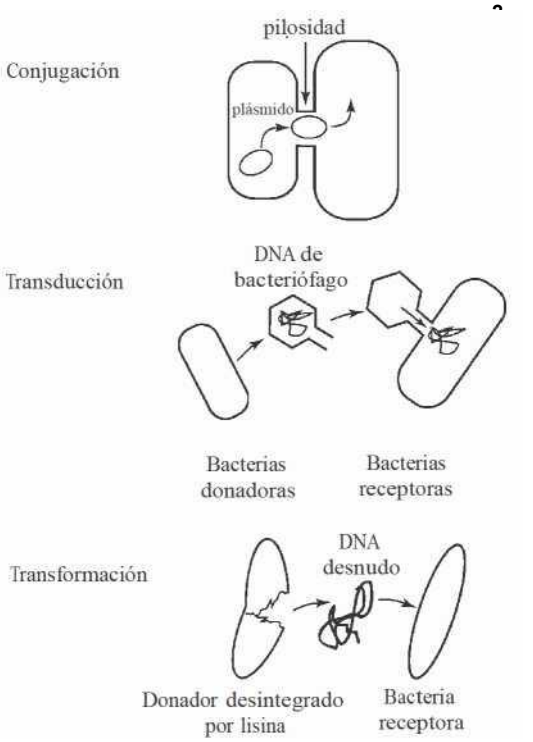


Figura 1.1. Mecanisme prin care bacteriile transferă gene de rezistență
antibiotic.

În al doilea rând , servește ca o punte pentru transferul de ADN de la bacteria donatoare la cea receptoare, pentru a o face rezistentă.

2. **Transducție.** Bacteriofagii sunt segmente de ADN acoperite cu proteine care se atașează de peretele celular bacterian și injectează ADN în celulă . numită „transducție". Aceste particule Bolile infecțioase pot transfera gene de rezistență la
3 mai multe bacterii.

Transformare. Bacteria donatoare poate elibera, de asemenea, segmente liniare de ADN cromozomial , care sunt ulterior absorbite de bacteria receptoare și încorporate în genomul său. Acest proces se numește „transformare", iar ADN-ul simplu capabil să se încorporeze în genomul bacteriei receptoare se numește *transpozon* (Figura 1.1). Transformarea naturală are loc cel mai frecvent la speciile de *Streptococcus , Haemophilus și Neisseria* . Transpozonii pot transfera mai multe gene de rezistență la antibiotice într- un singur eveniment și s-a demonstrat că sunt responsabili pentru niveluri ridicate de rezistență la virusuri .

PUNCTE CHEIE

Despre rezistența la antibiotice

1. Bacteriile își pot modifica rapid compoziția genetică prin
   a) mutație punctuală.
   b) Transferul de ADN prin conjugare plasmidică.
   c) Transferul de ADN prin transducția bacteriofagului .
   d) Transferul de ADN prin transformarea transpozonilor .

2. Capacitatea bacteriilor de a partaja ADN-ul oferă un avantaj în supraviețuire, deoarece le permite să se adapteze rapid la expunerea la antibiotice.

3. Modificările biochimice care duc la rezistența la antibiotice includ
   a) degradarea sau modificarea antibioticului.
   b) reducerea concentrației de antibiotice bacteriene prin inhibarea pătrunderii sau prin pompe de eflux.
   c) modificarea țintei antibioticului

4. Sub presiunea selectivă a antibioticelor, întrebarea nu este *dacă* bacteriile vor prelua controlul, ci *când* o vor face.

Prin urmare, bacteriile au mai multe modalități de a-și transfera ADN-ul și își împărtășesc informațiile genetice în mod promiscuu . Această abundență le oferă un avantaj de supraviețuire , permițându -le să se adapteze foarte rapid la mediul lor.

MECANISME BIOCHIMICE PENTRU REZISTENȚA ANTIMICROBIANĂ

Ce proteine codifică aceste gene rezistente și cum funcționează aceste proteine?

Mecanismele prin care bacteriile rezistă la antibiotice sunt clasificate în trei grupe principale:

- Degradarea sau modificarea antibioticului
- Reducerea concentrației antibioticului bacterian
- Modificarea țintei antibioticului.

Degradarea sau modificarea antibioticului

ACTAMAZE P -L

Multe bacterii sintetizează una sau mai multe enzime numite P-lactamaze, care dezactivează antibioticele prin ruperea legăturii amidice din inelul P-lactamic. Activitatea de transfer are loc în principal prin plasmide și transpozoni.

Există mai multe clase de P-lactamaze. Unele rup preferențial legăturile penicilinelor ; altele, cefalosporine specifice sau carbenicilină. Beta-lactamazele cu spectru extins (BLSE) distrug cu ușurință aproape toate cefalosporinele. O altă clasă este rezistentă la clavulanat, un agent adăugat la multe antibiotice pentru a-i inhiba activitatea . Unele bacterii sunt capabile să producă P-lactamaze numite carbapenemaze, care dezactivează imipenemul și meropenemul .

Bacilii Gram - negativi produc un spectru mai larg de P-lactamaze decât microorganismele Gram-pozitive și, prin urmare, infecțiile apar mai frecvent la pacienții tratați pentru perioade prelungite cu antibiotice cu spectru larg . În unele cazuri, activitatea P -lactamazei este scăzută înainte ca bacteriile să fie expuse la antibiotice; cu toate acestea , după expunere , activitatea sa este indusă . *Enterobacter* este un exemplu excelent : într-un test inițial, această bacterie Gram-negativă pare sensibilă la cefalosporine; după tratamentul cu aceste antibiotice, activitatea *P* - lactamazei crește, se dezvoltă rezistență , iar infecția pacientului reapare. Din acest motiv, cefalosporinele de a treia generație nu sunt recomandate pentru infecțiile severe cu Enterobacter .

SAU DUPĂ MODIFICĂRI ENZIMATICE ALE ANTIBIOTICELOR.

Eritromicina este ușor dezactivată de o esterază care hidrolizează inelul lactonic al antibioticului , identificată la Streptococcus coll . *Alte* enzime de dezactivare a eritromicinei mediate de plasmide au fost DESCOPERITE la speciile *de* Streptococcus și S. *aureus* . *Cloramfenicolul* este dezactivat de cloramfenicol acetiltransferază, izolată din bacterii Gram - pozitive *și* Gram - *negative* ; aminoglicozide prin acetiltransferaze; iar bacterii prin fosforilare și adenilare .

Aceste enzime de rezistență se găsesc în multe tulpini Gram-negative și sunt cel mai frecvent detectate la enterococi, *S. aureus și S. epidermidis*

Reducerea concentrației de antibiotice bacteriene

INTERFERENȚA CU INTRAREA ANTIBIOTICELOR

Pentru ca un antibiotic să funcționeze, trebuie să fie capabil să pătrundă în bacterii și să își atingă ținta biochimică. Bacteriile Gram-negative au un strat exterior format din lipide care împiedică pătrunderea reactivilor hidrofili (cum ar fi aproape toate antibioticele). Trecerea antibioticelor hidrofile este facilitată de prezența porinelor (canale mici în pereții celulari ai bacteriilor Gram-negative care permit trecerea moleculelor încărcate) . Mutațiile care duc la pierderea porinelor pot reduce pătrunderea antibioticelor și pot duce la rezistență la antibiotice .

PRODUCȚIA DE POMPE DE EFLUX

S-au descoperit transpozoni care codifică o pompă dependentă de energie capabilă să pompeze activ tetraciclina din bacterii . Efluxul activ de antibiotice a fost observat la multe bacterii enterice Gram-negative ; acest mecanism este utilizat pentru a rezista tratamentului antibiotic cu tetraciclină, macrolide și fluorochinolone . **S. aureus *, *S. epidermidis *, *S. pyogenes *,* streptococii de grup B și **S. pneumoniae* pot utiliza, de asemenea,* pompe de eflux dependente de energie pentru a rezista la antibiotice.

Modificarea țintei antibioticelor

A. ALTERĂRI ALE PRECURSORILOR PERETELUI CELULAR

Acestea sunt baza VRE . Legarea vancomicinei și teicoplaninei necesită ca d -alanina-d-alanina să fie la sfârșit . Pleacă ! r TU'OTIC lo nofon c* Anilor zie a precursorilor peptidoglicani ai peretelui celular al bacteriilor Gram - pozitive. Tulpinile rezistente de *Enterococcus faecium* și *Enterococcus faecalis* conțin plasmida vanA , care codifică o proteină ce sintetizează d-alanină-d- lactat în loc de d-alanină -d-alanină la capătul precursorului peptidoglican . Pierderea d-alaninei terminale reduce semnificativ legarea vancomicinei și teicoplaninei , permițând bacteriilor mutante să supraviețuiască și să crească în prezența acestor antibiotice.

MODIFICĂRI ALE ENZIMELOR ȚINTĂ

Penicilinele și cefalosporinele se leagă de proteine specifice numite proteine care leagă penicilina (PBP) din peretele celular bacterian. *S. pneumoniae* rezistentă la penicilină prezintă cantități reduse de PBP , PBP care leagă penicilina cu o afinitate mai mică sau ambele. Legarea redusă a penicilinei diminuează capacitatea antibioticului de a ucide bacteriile țintă .

Baza rezistenței la antibiotice în MRSA este producerea de PBP-uri cu afinitate scăzută, codificate de gena mecA. Mutațiile enzimelor țintă dihidropteroat *sintetază și* dihidrofolat reductază conferă rezistență la sulfonamide și , respectiv, trimetoprim. Mutațiile unui singur aminoacid care modifică funcția ADN girazei pot duce la rezistență la fluorochinolone .

ALTERĂRI ALE SITUSULUI DE LEGARE RIBOZOMALĂ

Tetraciclinele , macrolidele , lincosamidele și aminoglicozidele acționează prin legarea la ribozomii bacterieni și perturbând funcția acestora (vezi descrierile antibioticelor individuale în paginile ulterioare ale acestui capitol). O serie de gene de rezistență codifică enzime care demetilează reziduurile de adenină din ARN-ul ribozomal bacterian , inhibând legarea antibioticelor de ribozomi. Rezistența ribozomală la gentamicină, tobramicină și amikacină este mai puțin frecventă deoarece aceste aminoglicozide au multe situsuri de legare pe ribozomul bacterian și necesită mai multe mutații bacteriene înainte ca legarea lor să fie blocată .

CONCLUZII

Bacteriile pot transfera cu ușurință gene de rezistență la antibiotice. Bacteriile au mai multe mecanisme pentru a distruge antibioticele, a reduce concentrațiile de antibiotice și a interfera cu legarea antibioticelor . Sub presiunile selective ale tratamentului prelungit cu antibiotice, întrebarea nu este *dacă bacteriile rezistente* vor prelua controlul , *ci când* .

■ DOZAJUL DE AGENȚI ANTIINFECȚIOȘI

Caracteristicile de luat în considerare la administrarea antibioticelor includ absorbția (pentru antibioticele orale), volumul de distribuție, metabolismul și excreția. Acești factori determină doza și intervalul de dozare pentru fiecare medicament. Pentru a elimina eficient o infecție bacteriană, este necesar să se mențină nivelurile sanguine ale antibioticului peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru o perioadă semnificativă. Pentru fiecare agent patogen, CMI se determină prin diluarea serială a antibioticului într - un mediu lichid care conține 10^4 bacterii per mililitru . Tuburile vaccinate sunt incubate peste noapte până când extractul fără antibiotic adăugat devine tulbure sau tulbure din cauza creșterii bacteriene . Cea mai mică concentrație de antibiotic care previne creșterea activă a bacteriilor (adică menține mediul lichid limpede) este CMI (Figura 1.2) . Analizoarele automate pot apoi determina rapid agenții patogeni individuali și CMI pentru diferite antibiotice, iar aceste date pot ghida selecția antibioticelor de către medic .

Concentrația medie a bactericidului se determină prin luarea fiecărui tub curat și inocularea unei lame cu mediu solid cu soluția respectivă. Lamele sunt apoi tubulate pentru a permite formarea coloniilor . Cea mai mică concentrație de antibiotic care blochează toată creșterea bacteriană (adică previne creșterea coloniilor pe mediul solid) reprezintă concentrația medie a bactericidului.

Tratamentul cu succes al unei infecții depinde de mai mulți factori legați de gazdă , pe lângă concentrația antibioticului din sânge . Cu toate acestea , cercetătorii au încercat să prezică succesul tratamentului prin reprezentarea grafică a nivelurilor de antibiotic din sânge în funcție de timp.

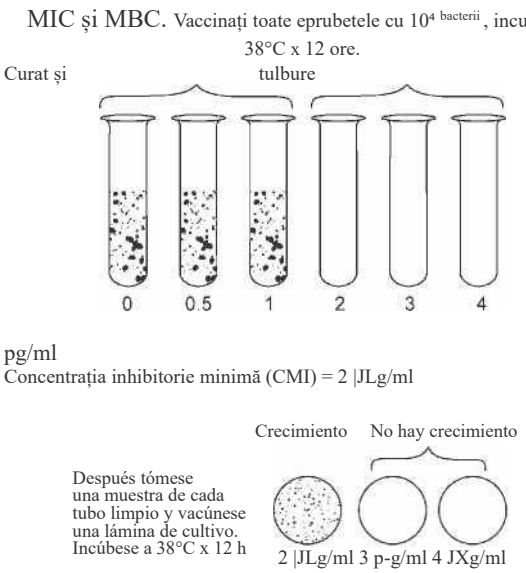

MIC și MBC. Vaccinați toate eprubetele cu 10⁴ bacterii, incubați la 38°C x 12 ore.
Curat și
tulbure
0
0.5
1
2
3
4
pg/ml
Concentrația inhibitorie minimă (CMI) = 2 |JLg/ml
Crecimiento
No hay crecimiento
Después tómese una muestra de cada tubo limpio y vacúnese una lámina de cultivo. Incúbese a 38°C x 12 h
2 |JLg/ml 3 p-g/ml 4 JXg/ml
Concentrația bactericidă medie (MBC) = 3 |JLg/ml

Figura 1.2. Înțelegerea concentrației minime inhibitorii și a concentrației minime bactericide.

trei parametri (Figura 1.3): timpul peste concentrația minimă inhibitorie (T>CMI), raportul dintre concentrația maximă de antibiotic și CMI (Cmax/CMI) și raportul dintre aria de sub curbă (ASC) și CMI (ASC/MIC).

Ratele de vindecare pentru antibioticele p-lactamice sunt maximizate prin menținerea nivelurilor sanguine peste concentrația minimă inhibitorie (CMI) pentru >50% din timp. Concentrațiile maxime sunt mai puțin importante pentru aceste antibiotice, iar concentrațiile sanguine de 8 ori peste CMI nu oferă niciun beneficiu în afară de facilitarea penetrării în zonele mai puțin permeabile ale organismului.

Spre deosebire de antibioticele beta-lactamice, aminoglicozidele *și* fluorochinolonele prezintă o mortalitate dependentă de concentrație . Studiile in *vitro* demonstrează că aceste antibiotice determină o mortalitate crescută la concentrații care depășesc concentrația minimă inhibitorie (CMI). Nivelurile maxime ridicate ale acestor antibiotice pot fi mai eficiente decât nivelurile maxime scăzute în tratarea infecțiilor. Prin urmare, pentru tratamentul cu aminoglicozide și fluorochinolone, Cmax /CMI și ASC/CMI sunt mai utile pentru maximizarea eficacității . În tratamentul bacteriilor Gram-negative, s -a sugerat că aminoglicozidele ating eficacitatea maximă atunci când Cmax/CMI este 10 până la 12. În cazul fluorochinolonelor, se obțin rezultate mai bune în pneumonia dobândită în comunitate atunci când ASC /CMI este > 34. Pentru a evita dezvoltarea rezistenței la fluorochinolone la *S. pneumoniae* , studiile *in vitro* au sugerat că ASC/CMI ar trebui să fie > 50. Pentru *P. aeruginosa* , este necesară o ASC/CMI > 200 .

Studiile *in vitro demonstrează, de asemenea* , că aminoglicozidele și fluorochinolonele prezintă un efect post-antibiotic: atunci când antibioticul este întrerupt , există o întârziere în recuperarea creșterii bacteriene. Bacteriile Gram-negative prezintă o întârziere de 2 până la 6 ore în recuperarea creșterii active după administrarea de aminoglicozide și fluorochinolone , dar nicio întârziere după administrarea de peniciline și cefalosporine. Cu toate acestea , acestea din urmă cauzează de obicei o întârziere de 2 ore în recuperarea microorganismelor Gram - pozitive.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește dozele de antibiotice Cercetătorii sugerează ca antibioticele cu efecte post- antibiotice semnificative să fie administrate mai rar; cele fără efecte post -antibiotice ar trebui administrate prin perfuzie continuă. Deși aceste efecte *in vitro* sugerează anumite metode terapeutice , trebuie reținut faptul că motilitatea tiroidiană dependentă de concentrație și efectele post-antibiotice sunt fenomene *in vitro* , iar strategiile de tratament bazate pe aceste efecte nu au fost susținute de studii clinice controlate la om.

STRATEGII DE BAZĂ PENTRU TERAPIA ANTIBIOTICĂ

Alegerea antibioticelor trebuie făcută cu mare atenție. O metodă logică, pas cu pas, este utilă (Figura 1.4).

1. Determinați dacă pacientul are o infecție bacteriană

Unul dintre testele utilizate în mod tradițional pentru a diferenția infecția bacteriană sistemică acută de boala virală este numărul de leucocite periferice . La pacienții cu infecții bacteriene sistemice severe, numărul de leucocite periferice poate fi crescut și poate prezenta un procent mai mare de neutrofile. Ocazional , pe frotiul de sânge periferic se observă neutrofile mai puțin mature , cum ar fi formele de bandă , și mai rar, metamielocite . Aproape nicio infecție virală nu induce un răspuns neutrofil. Infecțiile virale , în special cele cauzate de virusul Epstein-Barr , induc o creștere a limfocitelor sau monocitelor (sau ambelor) și pot induce formarea de monocite atipice. Din păcate , numărul de leucocite periferice este doar un ghid vag , lipsit de sensibilitate și specificitate. Recent, s-a descoperit că concentrația de procalcitonină din sânge este un test mai precis pentru diferențierea infecțiilor bacteriene de cele virale. Ca răspuns la infecția bacteriană, multe organe din organism sintetizează și eliberează acest precursor al calcitoninei în sânge ; producerea de interferon ca răspuns la infecția virală inhibă sinteza calcitoninei. Testul pentru procalcitonina din sânge poate avea și valoare prognostică , deoarece nivelurile de procalcitonină din sânge sunt foarte ridicate în sepsisul sever (vezi Capitolul 2) .

2. Faceți o estimare statistică rezonabilă cu privire la posibilii agenți patogeni

Pe baza simptomelor și semnelor pacientului , precum și a testelor de laborator, se poate determina adesea locul anatomic al posibilei infecții . De exemplu, senzația de arsură în timpul urinării, asociată cu piurie la analiza urinei , sugerează o infecție a tractului urinar . Microorganismele care cauzează infecții ale tractului urinar necomplicate provin adesea din flora intestinală. Acestea includ *E. coli și Klebsiella* .

Figura 1.3. La farmacocinética de un antibiótico típico.

1. La absorción, el volumen de distribución, el metabolismo y la excreción afectan los niveles de antibióticos en sangre.
2. La concentración inhibitoria media es útil para guiar la elección del antibiótico.
3. Para maximizar el éxito con los antibióticos p-lactámicos, los niveles de antibiótico en sangre deben estar por arriba de la MIC por al menos 50% del tiempo (T>MIC>50%).
4. Para maximizar el éxito con aminoglucósidos y fluoroquinolonas se recomienda una concentración pico alta, una Cmáx/MIC y el índice AUC/MIC elevado.
5. Aún falta probarse la importancia clínica de la muerte dependiente de la concentración y el efecto posantibiótico para los aminoglucósidos y las fluoroquinolonas mediante ensayos clínicos.

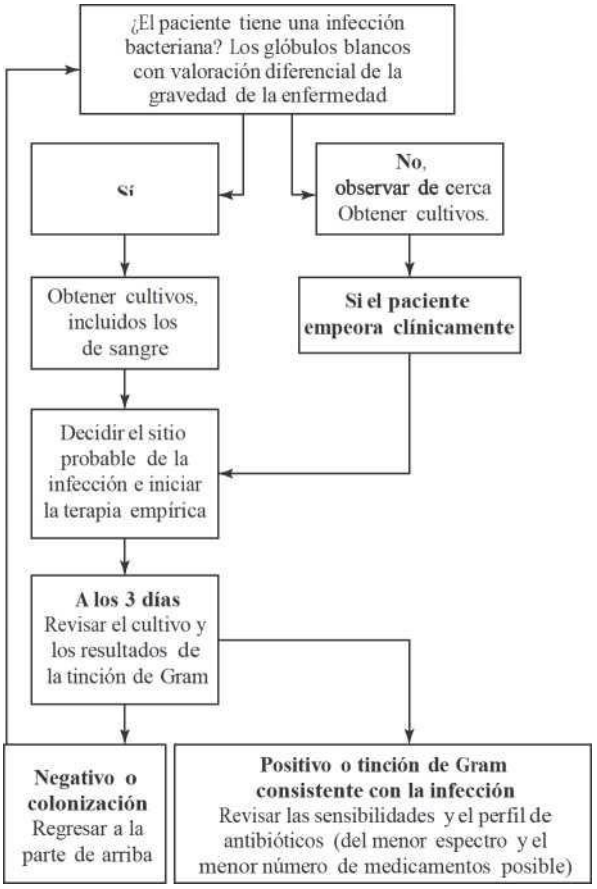

¿El paciente tiene una infección bacteriana? Los glóbulos blancos con valoración diferencial de la gravedad de la enfermedad
Sí
No, observar de cerca Obtener cultivos.
Obtener cultivos, incluidos los de sangre
Si el paciente empeora clínicamente
Decidir el sitio probable de la infección e iniciar la terapia empírica
A los 3 días Revisar el cultivo y los resultados de la tinción de Gram
Negativo o colonización Regresar a la parte de arriba
Positivo o tinción de Gram consistente con la infección Revisar las sensibilidades y el perfil de antibióticos (del menor espectro y el menor número de medicamentos posible)

Figura 1.4. Algoritm pentru utilizarea inițială a terapiei antiinfecțioase.

și *Proteus* . Tratamentul antibiotic trebuie să acopere acești agenți patogeni potențiali. Capitolele ulterioare trec în revistă agenții patogeni asociați în mod obișnuit cu infecțiile la anumite locuri *anatomice* și acoperirea antibiotică recomandată pentru acești agenți patogeni.

3. Fiți conștienți de modelele de sensibilitate la antibiotice din spitalul și comunitatea dumneavoastră

La pacienții care dezvoltă infecții în timpul spitalizării („infecție dobândită în spital"), terapia empirică trebuie să ia în considerare modelele de sensibilitate la antibiotice ale florei legate de spital și de secția în care pacientul s - a îmbolnăvit . Multe spitale au o incidență ridicată de MRSA și , prin urmare, tratamentul antibiotic empiric pentru suspiciunea de infecție stafilococică ar trebui să includă vancomicină, în funcție de rezultatele culturilor . Alte spitale au un procent ridicat de tulpini de Pseudomonas rezistente la gentamicină, eliminând acest antibiotic *ca* opțiune pentru tratamentul empiric al sepsisului gram-negativ. În multe comunități, persoanele care nu au fost niciodată spitalizate se prezintă cu infecții ale țesuturilor moi cauzate de cMRSA , iar medicii din aceste comunități ar trebui să își ajusteze selecția antibioticelor empirice (vezi Capitolul 10) .

4. Luați în considerare tratamentul antibiotic anterior

Adaptabilitatea uimitoare a bacteriilor face foarte probabil ca un nou agent patogen să fie rezistent la antibioticele administrate anterior. Dacă apariția unei infecții este precedată de un interval semnificativ fără antibiotice, flora rezidentă este probabil să se fi recolonizat cu bacterii mai puțin rezistente. Cu toate acestea , restabilirea florei normale poate dura săptămâni, iar pacienții spitalizați sunt probabil recolonizați cu bacterii dobândite în spital, cu rezistență ridicată .

5. Luați în considerare factorii importanți ai gazdei

a. Penetrarea la locul infecției. De exemplu, pacienții cu meningită bacteriană nu trebuie tratați cu antibiotice care nu pot traversa bariera hematoencefalică (exemplele includ cefalosporinele de primă generație , gentamicina și clindamicina).

b. Numărătoarea leucocitelor din sângele periferic. Pacienții cu neutropenie au o rată ridicată a mortalității din cauza sepsisului. Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg, în doze intravenoase mari, este recomandat ca terapie empirică pentru acești pacienți.

c. Vârstă și afecțiuni preexistente (insuficiență hepatică și renală) . Pacienții vârstnici tind să metabolizeze și să elimine antibioticele mai lent; prin urmare , sunt adesea necesare intervale mai lungi între doze. Agenții cu toxicitate semnificativă (cum ar fi aminoglicozidele) trebuie, în general, evitați la pacienții vârstnici din cauza toxicității lor crescute . Antibioticele care sunt metabolizate în principal în ficat trebuie evitate sau reduse , în special la pacienții cu ciroză semnificativă. Dozele de antibiotice trebuie ajustate la pacienții cu insuficiență renală semnificativă .

d. Durata ședерii în spital. Pacienții care tocmai au sosit la spital tind să fie colonizați cu agenți patogeni dobândiți în comunitate; cei care au fost în spital pentru perioade lungi de timp și care au primit numeroase cure de antibiotice tind să fie colonizați de bacterii și ciuperci extrem de rezistente .

e. Severitatea bolii pacientului . Un pacient grav bolnav, **cu** toxicitate și hipotensiune arterială, necesită antibiotice cu spectru larg ; în general , va fi suficient să se observe un pacient care are doar o febră recentă , fără alte afecțiuni sistemice grave, fără a utiliza antibiotice.

6. Folosește cea mai mică cantitate posibilă de medicament

a. Multe medicamente pot duce la antagonism, mai degrabă decât la sinergie . Unele scheme terapeutice, cum ar fi penicilina și un aminoglicozid pentru *Enterococcus , s* - au dovedit a produce sinergie (adică efectele combinate sunt mai mari decât s-ar sugera prin simpla adăugare a concentrației bactericide medii a celor doi agenți). In alte cazuri , anumite combinații s-au dovedit a FI ANTAGONISTE . Utilizarea rifampicinei **cu** OXACIN este antagonistă **în anumite tulpini** DE B. *aureus* , de exemplu . Multe scheme terapeutice combinate nu au fost studiate pe deplin, iar presupunerea *că* mai multe antibiotice administrate înseamnă o potență mai mare este adesea neaplicabilă .

b . Utilizarea mai multor antibiotice crește riscul de Reacții adverse. Alergiile medicamentoase **sunt** frecvente . Atunci când un pacient care ia mai mult de un antibiotic dezvoltă o reacție alergică, toate antibioticele devin potențiali factori declanșatori, iar acești agenți nu mai pot fi utilizați. În unele cazuri, terapia combinată poate crește riscul de toxicitate. De exemplu, combinarea gentamicinei și vancomicinei crește riscul de nefrotoxicitate.

c. Utilizarea mai multor antibiotice crește adesea costurile și riscul de erori de administrare . Administrarea a două sau mai multe antibiotice intravenoase necesită mai multe linii intravenoase, catetere și pompe . Asistentele medicale și farmaciștii trebuie să administreze fiecare doză de antibiotic, ceea ce crește costurile cu forța de muncă. Cu cât un pacient primește mai multe medicamente , cu atât este mai mare probabilitatea unei erori de administrare . Utilizarea a două sau mai multe medicamente crește de obicei costurile de achiziție .

· Utilizarea mai multor antibiotice crește riscul de infecție cu microorganisme **extrem de rezistente** . Utilizarea prelungită a unei acoperiri antibiotice cu spectru larg crește riscul **de** infecție **cu** MRSA , VRE și bacili și ciuperci gram - negative multirezistente . Atunci când se utilizează mai multe antibiotice , spectrul bacteriilor distruse crește . Distrugerea majorității florei normale din faringe și tractul gastrointestinal este dăunătoare gazdei . Flora normală concurează pentru nutrienți, ocupă locuri de legare care altfel ar putea fi utilizate de bacteriile patogene și produce agenți care inhibă creșterea competitorilor . Pierderea florei normale permite agenților patogeni să prospere .

Cuadro 1.1. Clasificación de los antibióticos por espectro de actividad

Estrecho	Moderadamente amplio	Amplio	Muy amplio
Penicilina	Ampicilina	Ampicilina-sulbactam	Ticarcilina-clavulanato
Oxacilina/nafcilina	Ticarcilina	Amoxicilina-clavulanato	Piperacilina-tazobactam
Cefazolina	Piperacilina	Ceftriaxona	Cefepima
Cefalexina/cefradina	Cefoxitina	Cefotaxima	Imipenem
Aztreonam	Cefotetán	Ceftizoxima	Meropenem
Aminoglucósidos	Cefuroxima-acetilo	Ceftazidima	Ertapenem
Vancomicina	Cefaclor	Cefixima	Gatifloxacino
Macrólidos	Ciprofloxacino	Cefpodoxima	Moxifloxacino
Clindamicina	Azitromicina	Tetraciclina	Tigeciclina
Linezolida	Claritromicina	Doxiciclina	
Quinupristina/ dalfopristina	Talitromicina	Cloranfenicol	
Daptomicina	Trimetoprim-sulfametoxazol	Levofloxacino	
Metronidazo			

7. Trecerea la o acoperire antibiotică cu spectru mai restrâns în decurs de 3 zile

(Tabelul 1.1, Figura 1.5.) În decurs de 3 zile de la administrarea antibioticului, culturile secvențiale ale florei orale arată că cantitățile și tipurile de bacterii încep să se modifice semnificativ . Flora normală dispare, iar bacilii gram-negativi, cocii gram-pozitivi și fungii încep să predomine. Cu cât presiunile selective ale acoperirii cu antibiotice cu spectru larg pot fi întrerupte mai repede , cu atât este mai mic riscul de selecție a agenților patogeni extrem de rezistenți . Acoperirea largă este rezonabilă ca terapie empirică inițială până când sunt disponibile culturi . De obicei , până în ziua 3, laboratorul de microbiologie identifică agentul patogen sau agenții patogeni și se poate iniția un regim cu un antibiotic specific , cu spectru mai restrâns . În ciuda disponibilității rezultatelor culturilor , medicii continuă frecvent același regim empiric cu antibiotice cu spectru larg , iar acest comportament este un factor critic în explicarea infecțiilor ulterioare cu superbacterii extrem de rezistente. Figura 1.5 ilustrează grafic spectrul de antibiotice disponibile, ca ghid pentru selecția antibioticelor .

Respectați regula celor trei zile. Continuarea administrării antibioticelor cu spectru larg după trei zile modifică semnificativ flora rezidentă a gazdei și selectează microorganisme rezistente. După trei zile, efectuați profilul de acoperire antibiotică . Utilizați antibiotice cu spectru mai restrâns pentru a trata agenți patogeni specifici identificați prin cultură și colorare Gram.

8. Dacă totul rămâne la fel, alegeți cel mai ieftin medicament.

Așa cum se va discuta în capitolele ulterioare, mai multe regimuri antibiotice pot fi adesea utilizate pentru a trata cu succes o anumită infecție. Având în vedere forțele puternice

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește etapele necesare pentru conceperea unui regim antibiotic

1. Evaluați probabilitatea unei infecții bacteriene. (Antibioticele trebuie evitate în cazul infecțiilor virale.)
2. Familiarizați-vă cu principalii agenți patogeni responsabili de infecții la fiecare situs anatomic.
3. Familiarizați-vă cu flora bacteriană din spital și din comunitate.
4. Luați în considerare tratamentul antibiotic anterior.
5. Luați în considerare factorii specifici ai gazdei (vârsta, starea imună, funcția hepatică și renală, durata spitalizării, severitatea bolii).
6. Folosiți cea mai mică și cea mai largă gamă posibilă de antibiotice.
7. Trecerea la un regim antibiotic cu spectru mai restrâns pe baza rezultatelor culturilor.
8. Luați în considerare costurile de achiziție, împreună cu cele legate de elementele cu potențială toxicitate.

Spaţiu gol = nerecomandat. Gri deschis = <30% sensibilitate. Gri închis = 30 până la 60% sensibilitate. Negru = 61 până la 95% sensibilitate.

Figura 1.5. Antibiograma tuturor antibioticelor importante.

Având în vedere factorii economici care guvernează medicina de astăzi, medicii trebuie să ia în considerare costul terapiei ori de câte ori este necesar .
Posibil. Prea des, se aleg antibiotice mai noi și mai scumpe în locul medicamentelor generice mai vechi , la fel de eficiente . Această carte analizează fiecare antibiotic în parte și clasifică costurile acestuia pentru a ajuta medicii să ia decizii eficiente din punct de vedere al costurilor .

Totuși, la evaluarea costului, factorul de toxicitate este, de asemenea, important . De exemplu, costul de achiziție al gentamicinei este scăzut, dar la monitorizarea nivelurilor sanguine, necesitatea monitorizării atente a azotului ureic și a creatininei din sânge , precum și posibilitatea unei spitalizări prelungite din cauza nefrotoxicității sunt factori care trebuie luați în - considerare în ecuația costurilor , ceea ce face ca gentamicina să nu fie , în general , avantajoasă din punct de vedere economic .

Respectați regula celor trei zile . Continuarea administrării antibioticelor cu spectru larg după trei zile modifică semnificativ flora normală și selectează microorganisme rezistente . După trei zile, întrerupeți administrarea antibioticelor .

COMPARAȚIE ÎNTRE COLONIZARE ȘI INFECȚIE

CAZUL 1.1

În urma unui accident de mașină, un bărbat în vârstă de 40 de ani este internat la terapie intensivă cu patru coaste fracturate și o contuzie pulmonară severă pe partea dreaptă. Radiografiile toracice (CXR) demonstrează infiltrare în lobul inferior drept. Din cauza stării sale mentale deprimate, acest bărbat necesită suport expiratoriu.

Inițial, colorația Gram a sputei a evidențiat puține leucocite polimorfonucleare (PMN) și niciun microorganisme. În a treia zi de spitalizare, acest pacient a dezvoltat o febră de 39,5°C, iar numărul de leucocite periferice din sânge a crescut de la 8.000 la 17.500 (80% PMN, 15% forme de bandă). O radiografie toracică repetată a arătat extinderea infiltratului la lobul inferior drept. Colorația Gram a sputei a relevat PMN abundente și 20 până la 30 de coci Gram-pozitivi în grupuri per câmp de mare putere. Cultura din spută a evidențiat Staphylococcus aureus sensibil la meticilină . *A fost inițiată administrarea intravenoasă de cefazolină (1,5 g la fiecare 8 ore). Febra pacientului a scăzut, iar secrețiile prin sonda endotraheală au scăzut în zilele următoare. În a patra zi, a fost obținută o altă probă de spută. Colorația Gram a relevat un număr moderat de PMN și niciun microorganisme; Cu toate acestea,* E. coli *rezistentă la cefazolină a crescut în cultură. Medicul a schimbat antibioticul cu cefepimă administrată intravenos.*

Cazul 1.1 reprezintă un exemplu tipic de utilizare greșită a antibioticelor . Terapia inițială pentru probabila pneumonie cu S. *aureus* în stadiu incipient a fost adecvată și eficientă .

febra s-a remis , producția de spută a scăzut , cocii Gram-pozitivi au dispărut din colorația Gram , iar S. aureus nu a mai crescut *în* cultură) . Fără embargo, debido a que el cultivo de esputo fue positivo para *E. coli* resistente, el médico cambió a un antibiótico de

spectru mai larg . Decizia corectă ar fi fost continuarea tratamentului cu cefazolin.

Una dintre cele mai dificile și confuze probleme pentru mulți medici este interpretarea rezultatelor culturilor. Culturile din plăgi și spută sunt adesea interpretate greșit. Odată ce administrarea antibioticelor a început la un pacient , flora bacteriană din piele , gură și spută se va schimba . Adesea , aceste noi microorganisme nu invadează gazda , ci reprezintă pur și simplu o floră nouă care a colonizat aceste zone anatomice . Foarte frecvent , medicii încearcă să eradicheze noua floră prin adăugarea de antibiotice mai noi și mai puternice . Rezultatul acestei strategii este selecția de microorganisme multirezistente . Rezultatul poate fi selecția unei bacterii rezistente la toate antibioticele .

Nu există o metodă definitivă de a diferenția între colonizare și infecția propriu-zisă . Cu toate acestea, multe constatări clinice sunt utile în ghidarea clinicianului. Dovezile care susțin apariția unei noi infecții includ o nouă febră sau o modificare a tiparului febril, o creștere a numărului de leucocite periferice cu o creștere a procentului de PMN-uri și forme de bandă (deplasare la stânga), o creștere a numărului de

PUNCTE CHEIE

Diferențierea dintre colonizare și infecție

1. Dezvoltarea microorganismelor rezistente este o regulă la pacienții aflați sub tratament cu antibiotice.
2. Antibioticele trebuie schimbate doar atunci când există dovezi ale unei noi infecții.
3. Dovezile unei noi suprainfecții includ
   a) febră nouă sau agravarea febrei,
   b) creșterea numărului de leucocite periferice cu deplasare la stânga,
   c) creșterea exudatului inflamator la locul inițial al infecției,
   d) creșterea numărului de leucocite polimorfonucleare la colorația Gram și
   e) Corelația dintre morfologia bacteriană și cultură în colorația Gram.

PMN-urile la colorația Gram sunt asociate cu o predominanță a bacteriilor care sunt morfologic compatibile cu rezultatele culturilor . În absența acestor constatări, colonizarea este mai probabilă , iar regimul antibiotic actual trebuie continuat .

■ AGENȚI ANTIINFECȚIOȘI SPECIFIC

ANTIBIOTICE

Înainte de a prescrie un anumit antibiotic, medicii ar trebui să poată răspunde la următoarele întrebări:

- Cum distruge sau inhibă antibioticul creșterea bacteriilor ?
- Care sunt toxicitățile antibioticului și cum ar trebui monitorizate acestea ?
- Cum se metabolizează medicamentul și care sunt dozele recomandate ? Ar trebui modificată schema de administrare la pacienții cu disfuncție renală ?
- Care sunt indicațiile pentru utilizarea fiecărui antibiotic specific ?
- Cât de larg este spectrul antimicrobian al antibioticului?
- Cât costă antibioticul?

Medicii ar trebui să fie familiarizați cu clasele generale de antibiotice, mecanismele lor de acțiune și principalele lor toxicități. Diferențele dintre antibioticele specifice din cadrul fiecărei clase pot fi subtile, așadar, expertiza unui specialist în boli infecțioase este adesea necesară pentru a concepe regimul antiinfecțios optim . Nici medicul internist generalist , nici medicul în formare nu ar trebui să încerce să memoreze toate informațiile specificate aici; în schimb, ar trebui să citească paginile următoare ca o trecere în revistă generală a terapiilor antiinfecțioase. Sunt analizate chimia, mecanismele de acțiune , principalele toxicități, spectrul de activitate , indicațiile de tratament , farmacocinetica, schemele de dozare și costul . Indicațiile specifice pentru fiecare terapie antiinfecțioasă sunt prezentate aici . O analiză mai cuprinzătoare a schemelor specifice este inclusă în capitolele ulterioare care acoperă infecțiile anumitor locuri anatomice .

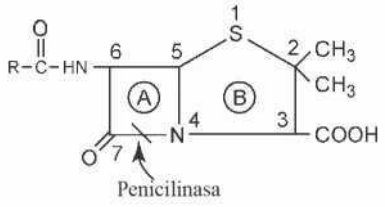
Atunci când prescriu un anumit antibiotic, medicii ar trebui să revizuiască secțiunile relevante privind toxicitatea , spectrul de activitate, farmacocinetica , dozajul și costul. Deoarece noi terapii antiinfecțioase sunt introduse frecvent , medicii ar trebui să utilizeze dispozitive portabile , baze de date online cu medicamente și manuale de antibiotice atunci când prescriu un antibiotic pentru a asigura un tratament actualizat (consultați Lecturile sugerate la sfârșitul acestui capitol). Atunci când opțiunea de tratament adecvată este neclară, se poate obține instruire la locul de muncă și se poate solicita o consultație cu un specialist în boli infecțioase . Agenții antiinfecțioși sunt în general considerați siguri; cu toate acestea , multiplele toxicități potențiale deja menționate, combinate cu posibilitatea de a selecta microorganisme rezistente, evidențiază pericolele supraprescripției antibioticelor .

Antibiotice O -lactamice

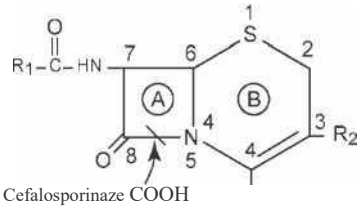
CHIMIE ȘI MECANISME DE ACȚIUNE

Antibioticele p-lactamice au o structură centrală comună (Figura 1.6) constând dintr-un inel p-lactamică și un inel tiazolidinic [atât în peniciline , cât și în carbapeneme, Figura 1.6A] sau un inel p-lactamică și un inel dihidrotiazină [în cefalosporine , Figura 1.6B]. Lanțul lateral atașat la inelul p-lactamică (R) determină multe dintre caracteristicile antibacteriene ale antibioticului specific , iar structura lanțului lateral atașat la inelul dihidrotiazină (R) determină farmacocinetica și metabolismul .

Antibioticele p-lactamice se leagă de mai multe PBP-uri. Acestea reprezintă o familie de enzime importante pentru sinteza peretelui celular bacterian, inclusiv carboxipeptidele .



A = anillo β-lactámico
B = anillo de tiazolidina



A = inel p-lactamază B = inel dihidrotiazină

Figura 1.6. Structura de bază a penicilinelor **A** și cefalosporinelor **B.**

PUNCTE CHEIE

antibioticele O -lactamice

1. Penicilinele, cefalosporinele și carbapenemele sunt antibiotice p-lactamice:

a) Toate conțin un inel p-lactamic

b) Toate se leagă de proteinele care leagă penicilina și le inhibă, enzime importante pentru legarea covalentă a peptidoglicanilor din peretele celular bacterian.

c) Toate necesită o creștere bacteriană activă pentru acțiunea bactericidă.

d) Toate sunt antagonizate de antibioticele bacteriostatice.

Tidaze, endopeptidaze, transglicolaze și transpeptidaze. Legarea puternică de PBP-1, o transpeptidază a peretelui celular , și de transglicolază duce la moartea rapidă a bacteriilor . Inhibarea acestei transpeptidaze previne legarea covalentă a peptidoglicanilor în peretele celular , ducând la pierderea integrității peretelui celular bacterian. Fără acest strat exterior protector, conținutul intracelular hiperosmolar se inflamează și are loc liza membranei celulare bacteriene . Inhibarea PBP-3, a transpeptidazei și a transglicolazei care acționează asupra peretelui celular al bacteriilor care se divid are ca rezultat formarea de lanțuri filamentoase lungi de bacterii care nu se divid , pe lângă moartea bacteriană . Inhibarea altor PBP-uri blochează sinteza peretelui celular în alte moduri și declanșează liza bacteriană.

Activitatea antibioticelor beta-lactamice necesită creșterea bacteriană și sinteza activă a peretelui celular . Prin urmare, bacteriile aflate într-o fază latentă sau statică nu vor fi distruse , dar cele aflate într-o fază de creștere activă sunt distruse rapid prin liză. Agenții bacteriostatici încetinesc creșterea bacteriană și antagonizează antibioticele beta - lactamice ; prin urmare, în aproape toate cazurile, antibioticele bacteriostatice nu trebuie combinate cu antibioticele beta-lactamice .

Tabelul 1.2. Toxicitatea antibioticelor p-lactamice

Simptomul clinic	Antibiotic			
	Penicilline	■ Cefazolină	Am auzit	! i1ii •S -1§S§■ Ş &4»q,o Î2 «2-fe'SS ôÔ4 ?JSS
Erupție alergică a pielii				
Anafilaxie				
Stevens-Johnson				
Convulsii				
Encefalopatie				a
Diaree *(Clostridium difficile)*				
Colelitiază				
Flebită				
Teste de laborator:				
Coagulare				
Creatinină				
Citopenii				
Eozinofilie				
AST/ALTT				

[a] La pacienții vârstnici a fost raportată encefalopatia asociată miocloniei.

Negru = principalul efect secundar; gri închis = efect secundar mai puțin frecvent; gri deschis = efect secundar neobișnuit; alb = neraportat sau foarte rar; $ = creștere; AST/ALT = aspartat aminotransferază/alanin transaminază.

TOXICITATE

Tabelul 1.2 prezintă un rezumat al toxicităților antibioticelor P-lactamice.

Reacțiile de hipersensibilitate sunt cele mai frecvente efecte secundare asociate cu antibioticele P- lactamice . Penicilinele sunt agenții care provoacă cel mai frecvent reacții alergice , cu rate cuprinse între 0,7 % și 10%. Reacțiile alergice la cefalosporine au fost raportate la 1% până la 3% dintre pacienți, iar procente similare au fost raportate și în cazul carbapenemelor. Cu toate acestea, incidența reacțiilor severe de hipersensibilitate imediată mediate de imunoglobulina E (IgE) este mult mai mică în cazul cefalosporinelor decât în cazul penicilinelor. De la 1% la 7% dintre pacienții cu alergii la penicilină s -a constatat că sunt, de asemenea, alergici la cefalosporine și carbapenem .

Penicilinele sunt cele mai alergenice dintre antibioticele P -lactamice, deoarece produșii lor de degradare , în special peniciloilul și acidul penicilanic , pot forma legături amidice cu proteinele din sânge. Antigenele rezultate cresc probabilitatea unui răspuns imun la gazdă . Pacienții care au fost sensibilizați prin expunerea anterioară la penicilină pot dezvolta o reacție de hipersensibilitate mediată imediat de IgE .

PUNCTE CHEIE

antibioticelor p -lactamice

1. Reacțiile alergice reprezintă cea mai frecventă toxicitate și includ atât reacții de hipersensibilitate întârziate, cât și imediate.
2. Alergia la penicilină (PCN) este observată la 1 până la 10% dintre pacienți; 1 până la 3% sunt alergici la cefalosporine și carbapeneme. 1 până la 7% dintre pacienții cu alergie la PCN sunt, de asemenea, alergici la cefalosporine și carbapeneme.
3. Convulsiile sunt legate de PCN și imipenem, în special la pacienții cu insuficiență renală.
4. Ceftriaxona se excretă în bilă și poate cristaliza pentru a forma sedimente biliare.
5. Cefalosporinele cu inele metiltiotetrazol (cefamandol, cefoperazonă, moxalactamă, cefotetan) pot interfera cu vitamina K și pot crește timpul de protrombină.
6. Colita pseudomembranoasă se poate dezvolta ca urmare a creșterii excesive a *Clostridium difficile.*
7. Nefrotoxicitatea apare uneori atunci când cefalosporinele sunt administrate în combinație cu aminoglicozide. În Statele Unite, reacțiile alergice induse de penicilină duc la 400 până la 800 de decese anual. Din cauza acestui pericol potențial, antibioticele p-lactamice nu trebuie administrate niciodată pacienților cu antecedente de reacții de hipersensibilitate imediată la penicilină , inclusiv la cefalosporine sau carbapeneme. Nivelurile crescute de anticorpi imunoglobulină G anti - penicilină pot duce la boala serului , un sindrom caracterizat prin febră , artrită și artralgie, urticarie și edem difuz .

Alte toxicități mai puțin frecvente sunt asociate cu fiecare antibiotic P-lactamică în parte. Penicilinele naturale și imipenemul scad pragul convulsivant și pot produce convulsii de tip grand mal. Ceftriaxona este excretată în concentrații mari în bilă și se poate cristaliza, ducând la formarea de nămol biliar și colecistită. Antibioticele care conțin un inel metiltiotetrazol specific (cefamandol, cefoperazonă, cefotetan) pot induce hipoprotrombinemia și, în combinație cu o nutriție deficitară, pot crește sângerarea postoperatorie. Cefepima a fost asociată cu encefalopatie și mioclonii la persoanele în vârstă . Toate antibioticele cu spectru larg cresc riscul de colită submembranară (vezi Capitolul 8). În combinație cu aminoglicozide , cefalosporinele demonstrează o nefrotoxicitate crescută .

Penicilinele

Tabelele 1.3 și 1.4, împreună cu Figura 1.5 , prezintă pe scurt caracteristicile diferitelor peniciline .

Penicilinele au un spectru de activitate variabil . Penicilinele naturale au un spectru îngust. Aminopenicilinele au un spectru intermediar , iar atunci când sunt combinate cu inhibitori de P -lactamază , carboxi/ureidopenicilinele au un spectru larg de activitate.

PUNCTE CHEIE

Despre penicilinele naturale

1. Timp de înjumătățire foarte scurt (15 până la 30 de minute)
2. Acestea se excretă renal; trebuie ajustate în funcție de - disfuncția renală; probenecidul întârzie excreția.
3. Pătrunde în cele mai inflamate cavități ale corpului.
4. Spectru îngust. Indicat pentru *Streptococcus pyogenes , S. viridans* Gp., flora orală, *Clostridium perfringens, Neisseria meningitidis , Pasteurella* și spirochete.
5. Recomandat pentru *S. punemoniae* sensibile la penicilină [cu toate acestea, tulpinile rezistente la penicilină sunt acum frecvente (>30%)]; pentru infecții cauzate de flora

orală; pentru *Clostridium perfringens* sau spirochete.

Tabelul 1.3. Peniciline: timp de înjumătățire, doză, doză renală, cost și spectru

Antibiotic	înjumătățire (h)	Doza	Doza pentru eliminarea redusă a creatininei (ml/min)	Cost [pentru]	Spectru
		Peniciline naturale (NCP)			
PCN G	0,5	2 până la 4 x 10^6 U intravenos la fiecare 4 ore	<10: jumătate din doză	$	Îngust
Procaină PCN G		0,6 până la 1,2 x 10^6 U IM c/24 h		$	Îngust
Benzatină PCN G		2,4 x 10^6 U IM săptămânal		$	Îngust
PCN VK	0,5	250 până la 500 mg oral la		$	Îngust
		Aminopeniciline			
Ampicilină	1	Până la 14 g intravenos zilnic, administrat la fiecare	30 până la 50; la fiecare 8 ore <10: la fiecare 12	$	Moderat
Amoxicilină	1	500 mg PO c/8 ure 875 mg la fiecare 12 ore	<10: c/24 h	$	Moderat
Amoxicilină-clavulanat		La fel ca amoxicilina orală	La fel ca în cazul amoxicilinei	$$$$	Larg
Sulbactam-ampicilină	1	1,5 până la 2 gc/6 ore	30 până la 50: la fiecare	$$$$	Larg
		PCN rezistent la penicilinază			
Oxacilină	0,5	1 până la 2 gc/4 ore	Nici unul	$	Îngust
Nafcilină	0,5	0,5 până la 2 gc/4 h	Nici unul	$$$$	Îngust
Cloxacilină/dicloxacilină	0,5	0,25 până la 1 gc/6 h	Nici unul	$	Îngust
		Carboxil/ureido PCN			
Ticarcilină-clavulanat	1	3,1 g/4 la 6 ore intravenos	10 până la 50: 3,1 gc/6 până la 8 h <10: 2 gc/12	$	Foarte cuprinzător
Piperacilină-tazobactam	1	3.375 gc/6 și 4,5 gc/8 h	10 până la 50: 2,25 gc/6	$$	Foarte
<10: 2,5 gc/8 h					

[a] Preparate intravenoase (cost zilnic în dolari): $ = 20 până la 60; $$ = 61 până la 100; $$$ = 101 până la 140; $$$$ = 140 până la 180; $$$$$ = mai mult de 180; Preparate orale (costul în dolari al unui tratament de 10 zile): $ = 10 până la 40; $$ = 41 până la 80; $$$ = 81 până la 120; $$$$ = 121 până la 160; $$$$$ > 160.

PENICILINE NATURALE

Farmacocinetică: Rinichii excretă rapid toate penicilinele naturale , rezultând timpi de înjumătățire foarte scurti (Tabelul 1.3). În consecință , trebuie administrate doze frecvente de penicilină, iar acestea

Dozele trebuie ajustate la pacienții cu disfuncție renală . Probenecidul încetinește excreția renală și poate fi utilizat pentru a menține niveluri sanguine mai ridicate . În funcție de - medicamentul specific, penicilinele pot fi administrate intravenos sau intramuscular.

Unele

Penicilinele sunt formulate pentru a rezista acidului gastric și se absorb pe cale orală. Se distribuie în tot corpul și pot penetra chiar și cele mai inflamate cavități . Cu toate acestea , nivelurile terapeutice nu sunt de obicei atinse în lichidul cefalorahidian .

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : Penicilina G (Tabelul 1.4) rămâne tratamentul de elecție pentru *S. pyogenes* („streptococ de grup A ”) și pentru grupul *S. viridans* . De asemenea, rămâne cel mai eficient agent pentru tratamentul infecțiilor cauzate de [neclar - posibil „infecții cauzate de INFECȚIE ”].

apoi plictiseala orală. Lapenicilina G idinpiénse leconnenua pmi*

în principal pentru *Clostridium perfringens , C. tetani , Erysipelothrix rhusiopathiae , Pasteurella multocida* și spirochete , inclusiv sifilis și *Leptospira* . Acest antibiotic rămâne, de asemenea, cel mai recomandat pentru tratamentul S. *pneumoniae* sensibil la penicilină (CMI <0,1 μg/ml). Cu toate acestea , în multe zone din Statele Unite, peste 30% dintre tulpini sunt moderat rezistente la penicilină (CMI = 0,1–1 μg/ml). În aceste cazuri, se pot utiliza următoarele :

Tabelul 1.4. Microorganisme care pot fi sensibile la peniciline

Peniciline naturale (NCP) Penicilina antistafilococică	**Aminopenicilinas (con o sin clavulanato)**	**(nafcilină/oxacilină) Carboxi /ureidopeniciline, plus clavulanat**	**sau tazobactam**
Streptococcus pyogenes *S. pneumoniae* (număr mai mare de tulpini rezistente la PCN) *S. viridans* Enterococi sensibili la PCN Flora orală, inclusiv: *Actinomyces israeli,* *Capnocytophaga canimorsus,* *Fusobacterium nucleatum,* *Eikenella corrodens* *Clostridium perfringens* *C. tetani* *Pasteurella multocida* *Erysipelothrix rhusiopathiae* Spirochete: *Treponema pallidum,* *Borrelia burgdorferi,* *Leptospira interrogans* *Neisseria gonorrhoeae* *N. meningitidis* *Listeria monocytogenes*	Acoperă aceleași microorganisme ca și penicilinele naturale, plus: *Escherichia coli* *Proteus* Enterococi sensibili la PCN *Salmonella* spp. *Shigella* spp. Adăugarea de clavulanat crește susceptibilitatea la: *H. influenzae* (tulpini P-lactamele) *Moraxella catarrhalis* *S. aureus* sensibil la meticilină (MSSA)	Spectru mai restrâns decât penicilinele naturale; nu are activitate împotriva anaerobilor , *Enterococilor* sau microorganismelor gram-negative Medicație de ales pentru MSSA	Acoperă aceleași - microorganisme ca penicilinele naturale, plus: MSSA *E. coli* *Proteus mirabilis* *Klebsiella pneumoniae* *Enterobacter* spp. *Citrobacter freundii* *Serratia* spp. *Morganella* spp. *Pseudomonas aeruginosa Bacteroides fragilis*

Ceftriaxona, cefotaxima sau penicilina în doze mari (>12 milioane de unități zilnic) sunt tratamente eficiente. Tulpinile moderat rezistente de * S . *pneumoniae** au o afinitate mai mică pentru PBFae, iar acest defect de legare poate fi depășit cu niveluri ridicate de penicilină în sânge în tratamentul pneumoniei, dar nu și al meningitei . Infecțiile cu **S. pneumoniae** (concentrație minimă inhibitorie >2 pg/ml) necesită tratament cu vancomicină sau cu un alt antibiotic alternativ .

MINOPENICILINE

Farmacocinetică: În cazul aminopenicilinelor, o modificare chimică a penicilinei crește rezistența la acidul gastric , permițând administrarea orală a acestor produse (Tabelul 1.3). De asemenea , pot fi administrate intramuscular sau intravenos. Amoxicilina are o absorbție orală excelentă: 75% comparativ cu 40% pentru ampicilină. Absorbția nu este afectată de alimente. Nivelurile maxime mai ridicate obținute cu aminopeniciline permit un interval de dozare mai lung, ceea ce le face un antibiotic oral mai convenabil decât ampicilina. Ca și în cazul penicilinelor naturale, timpul de înjumătățire este scurt (1 oră) , iar aceste medicamente sunt excretate nemodificate , în principal prin urină.

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : Spectrul de activitate al aminopenicilinelor este puțin mai larg decât cel al penicilinelor naturale (Tabelul 1) .4). Ampicilina *intravenoasă* este recomandată pentru tratamentul *Listeria monocytogenes* , enterococilor *sensibili Proteus mirabilis* și *Haemophilus influenzae* care nu produc Inhibitori ai beta-lactamazelor. Aminopenicilinele sunt eficiente și *împotriva Snigella flexneri* și a tulpinilor sensibile de *Salmonella* non-tifoidă . Amoxicilina este utilizată pentru tratarea otitei medii și a infecțiilor sinusale transmise pe calea aerului. În combinație cu un inhibitor de beta-lactamază (clavulanat sau sulbactam), aminopenicilinele sunt eficiente

și împotriva *Staphylococcus aureus* (SASM) sensibil la meticilină, a tulpinilor de *Haemophilus influenzae* producătoare de beta-lactamază și a Moraxella *catarrhalis* . Ultimele două microorganisme sunt cultivate în mod obișnuit din infecții ale urechii medii și ale sinusurilor transmise pe calea aerului (vezi Capitolul 5). Cu toate acestea, superioritatea amoxicilinei - clavulanatului față de amoxicilină pentru infecțiile urechii medii și ale sinusurilor transmise pe calea aerului nu a fost dovedită .

PENICILINE REZISTENTE LA PENICILINAZĂ

Penicilinele rezistente la penicilinază au același timp de înjumătățire plasmatică ca penicilina (30 de minute) și necesită administrare la intervale de 4 ore sau perfuzie intravenoasă continuă (Tabelul 1.3). Spre deosebire de penicilinele naturale , aceste agenți sunt eliminați hepatic și, în general, ajustarea dozei nu este necesară .

PUNCTE CHEIE

Despre aminopeniciline

1. Timp de înjumătățire scurt (1 oră) și eliminare similară cu cea a penicilinelor naturale.
2. Spectru de activitate puțin mai larg.
3. Ampicilina parenterală este recomandată pentru *Listeria - monocytogenes,* enterococi sensibili, *Proteus mirabilis* și *Haemophilus influenzae* non-producătoare de β-lactamaze .
4. Ampicilina, împreună cu un aminoglicozid, este tratamentul de elecție pentru enterococi. Vancomicina trebuie evitată ori de câte ori este posibil.
5. Amoxicilina are o absorbție orală excelentă; este medicamentul de elecție inițial pentru otita medie și sinuzita bacteriană.
6. Amoxicilina și clavulanatul au îmbunătățit acoperirea împotriva *Staphylococcus , H. influenzae* și *Moraxella catarrhalis ,* dar sunt scumpe și au o incidență ridicată a diareei. Nu s-a dovedit a fi mai eficiente decât amoxicilina în tratamentul otitei medii. Cu toate acestea, ele acoperă *H. influenzae* rezistent la amoxicilină , un agent patogen comun în această boală.

Nafcilina și oxacilina sunt utilizate pentru disfuncția renală. Cu toate acestea, excreția hepatică eficientă a nafcilinei necesită ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică semnificativă. Oxacilina este excretată mai puțin eficient de către ficat , așa că ajustarea dozei nu este de obicei necesară în cazurile de boală hepatică .

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : Modificare sintetică a penicilinei pentru a o face rezistentă la p-lactamazele produse de *S. aureus* reduce c
Acești agenți distrug flora anaerobă și speciile *de Neisseria* (Tabelul T.4). Aceste antibiotice sunt strict recomandate pentru tratamentul MSSA . De asemenea, sunt utilizate pentru *tratarea* celulitei atunci când agenții patogeni

PUNCTE CHEIE

penicilinele rezistente la penicilinază

1. Timp de înjumătățire scurt; sunt metabolizate în ficat.
2. Spectru foarte îngust; activitate anaerobă slabă.
3. Recomandat în principal pentru *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină și celulită. Agenții cauzali cei mai probabili sunt *5. aureus* și *5. pyogenes* . Deoarece preparatele orale duc la niveluri considerabil mai scăzute ale concentrației sanguine, cloxacilina sau dicloxacilina nu trebuie utilizate pentru a trata bacteriemia cauzată de 5. aureus . Acești *agenți orali* sunt utilizați *în principal* pentru infecții minore ale țesuturilor moi sau pentru a completa terapia de rezolvare a celulitei .

CARBOXIPENICINE ȘI UREIDOPENICILINE

Farmacocinetică: Timpul de înjumătățire plasmatică al ticarcilinei și piperacilinei este scurt și necesită doze frecvente (Tabelul 1.3). Comercializarea ticarcilinei și piperacilinei singure a fost întreruptă în favoarea ticarcilinei -clavulanat și piperacilinei-tazobactam.

Se recomandă administrarea de piperacilină - tazobactam la fiecare 6 ore pentru a evita acumularea de tazobactam . În pneumonia cu Pneumocystis *aeruginosa* , doza de piperacilină -tazobactam trebuie crescută de la 3,375 g/6 ore la 4,5 g/8 ore pentru a obține niveluri eficiente de piperacilină în spută . În combinație cu o aminoglicozidă, prezintă adesea sinergie împotriva *P. aeruginosa* . Cu toate acestea, piperacilină-tazobactam trebuie administrat la un interval de 30 până la 60 de minute față de aminoglicozidă .

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : Ticarcilina și piperacilina pot rezista la β-lactamazele produse de *Pseudomonas, Enterobacter , M. organella* și speciile *de Proteus-Providencia* . În doze mari , ticarcilina și piperacilina pot, de asemenea, ucide multe tulpini de *Bacteroides fragilis* și pot oferi o acoperire anaerobă eficientă . Aceste antibiotice pot fi utilizate pentru acoperirea empirică a infecțiilor intraabdominale moderate până la severe . Acestea au fost combinate cu un inhibitor de β - lactamază (**clavulanat** SAU tazobactam) pentru a asigura o ucidere eficientă a MSSA.

PUNCTE CHEIE

Despre carboxipeniciline și ureidopeniciline

1. Rezistență mai eficientă la beta-lactamazele gram-negative.
2. Combinația de carboxipenicilină sau ureidopenicilină cu aminoglicozide demonstrează uciderea sinergică a *Pseudomonas aeruginosa* .
3. Combinațiile de ticarcilină-clavulanat și piperacilină-tazobactam oferă o acoperire excelentă cu spectru larg, inclusiv *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină și anaerobi. De asemenea, sunt utile pentru infecțiile intraabdominale, prostatita acută, pneumonia de aspirație dobândită în spital și infecțiile combinate ale țesuturilor moi și osoase.

Tabelul 1.5. Cefalosporine: timp de înjumătățire, doză, doză renală, cost și spectru

Antibiotic	Viața medie (h)	Doza	Doza pentru eliminarea redusă a creatininei (ml/min)	Costul	Spectru
		Prima generație			
Cefazolină	1.8	1 până la 1,5 g intravenos sau intramuscular la fiecare 6 până la 8 ore	10 până la 50: 0,5 până la 1 gc/8 până la 12 h <10: 0,25 până la 0,75 gc/18 până la 24 h	$	Îngust
Cefalexină	0,9	0,25 până la 1 g PO la fiecare 6 până la 8 ore		$	Îngust
Cefradina	0,7	0,25 până la 1 g PO c/6 h		De la $ la $$	
Cefradoxil	1.2	0,5 până la 1 g PO c/12 h		$$ este $$$$	Îngust
		a doua generație			
Cefoxitină	0,8	1 până la 2 g intravenos sau intramuscular la interval de 4 până la 6 ore, nu depășiți 12 g h zilnic	50 până la 80: c/8a 12h 10 până la 50: c/12 până la 24 <10: 0,5 până la 1 gc/12 până	$$	Moderat de lat
Cefotán	3.5	1 până la 2 g intravenos sau intramuscular la fiecare 12 ore	10 până la 50: c/24 h <10: la fiecare 48 de ore	$	Moderat de lat
Cefuroximă	1.3	0,75 până la 1,5 g intravenos la fiecare 8 ore	10 până la 50: la fiecare 12 ore <10: 0,75 gc/24 h	$	Moderat de lat
Cefuroximă-acetil	1,5	0,25 până la 0,5 g per os la fiecare 12 ore	<10: 0,25 gc/12 h	$$$$	Moderat de lat
Cefaclor	0,8	0,25 până la 0,5 g PO la fiecare 8 ore	Nu sunt necesare modificări	$$$$	Moderat de lat
		a treia generație			
Ceftriaxonă	8	1 până la 2 g intravenos la fiecare 12 până la 24 de ore	Nu sunt necesare modificări	$$	Larg
Cefotaximă	1,5	2 g intravenos la fiecare 4 până la 8 ore (maxim 12 g zilnic)	10 până la 30: aprox. 8 ore, 12 ore <10: la fiecare 12 până la 24 de	$$	Larg
Cefizoximă	1.7	1 până la 4 g intravenos la fiecare 8 până la 12 ore (maxim	10 până la 30: la fiecare 12 ore <10: c/24 h	$$	Larg
Ceftazidimă	1.9	1 până la 3 g intravenos sau intramuscular la fiecare 8 ore, până la	10 până la 50: 1 gc/12 până la 24 h <10: 0,5 c/24 la 48 h	$	Amplio
Cefixima	3.7	400 mg PO c/12 hoc/24 h	10 până la 30: 300 mg/24 ore <10: 200 mg/24 ore	$$$ zgomotos	Amplio
Proxetil de cefpodoximă	2.2	200 la 400 g PO c/12 h	10 la 30: x 3 săptămânal <10: x 1 săptămânal	Tennessee	Amplio
		4 pe generație			
Cefepimă	2.1	0,5 a 2 g intravenos c/12 ore	10 la 30: 0,5 la 1 gc/24 h <10: 250 la 500 mg c/24 h/12 h	$ pe $$	Foarte spațios
Cefpirom	2	1 până la 2 g intravenos la fiecare 12 ore	La fel ca în cazul cefepimei	$$	Foarte spațios
Monobactame					
Aztreonam	2	1 până la 2 g intravenos la fiecare 6 ore	10 până la 30: aprox./12 până la 18 ore <10: c/24 h	De la $$ la $$$$	Îngust

▪ Preparate intravenoase (cost zilnic în dolari): $ = 20 până la 70; $$ = 71 până la 110; $$$ = 111 până la 150; $$$$ = 150 până la 200; $$$$$ > 200; Preparate orale (costul în dolari al unui tratament de 10 zile): $ = 10 până la 50; $$ = 51 până la 100; $$$ = 101 până la 140; $$$$ = 141-180; $$$$$ > 180.

Tabelul 1.6. Microorganisme care pot fi sensibile la cefalosporine

1 [la] generație (cefazolină)	a doua [generație] (cefoxitină, cefotetan)	a treia generație (ceftriaxonă, cefotaximă)	a 4-a generație (cefepimă)
Sensibil la meticilină *Staphylococcus aureus* (cea mai bună activitate) *Streptococcus pyogenes* Sensibil la penicilină (PCN) *S. pneumoniae* *Escherichia coli* (unele specii) *Klebsiella pneumoniae* (unele - specii) *Proteus mirabilis* (unele specii)	Acoperă aceleași microorganisme ca și cefazolina, dar are o activitate gram-pozitivă mai slabă. De asemenea, acoperă: *Haemophilus influenzae* *Moraxella catarrhalis* *Neisseria gonorrhoeae* *N. meningitidis* *Bacteroides fragilis* (unele tulpini)	Acoperă aceleași microorganisme similar cu cefazolina, dar Adesea are activitate gram pozitiv și activitate mai slabă bacterii gram-negative mai De asemenea, cubră: *H. influenzae* *M. catarrhalis* *N. gonorrhoeae, N. meningitidis,* *Citrobacter freundii, Morganella* spp., *Salmonella* spp. *Shigella* spp.	Acoperă același lucru microorganismele pe cefazolin și Ceftriaxonă. Excelent. activitate gram-pozitivă Gram-negativ De asemenea, cubră: În medie, ei se opun - PCN-ului *S. pneumoniae* *Enterobacter* spp. *Pseudomonas* *aeruginosa Serratia* spp.

Acești agenți reprezintă alternative rezonabile la nafcilină sau oxacilină atunci când este necesară și acoperirea cu bacterii gram- negative . Ambii agenți pot fi utilizați pentru pneumonia de aspirație în spital, pentru a acoperi flora orală, cum ar fi bacilii gram-negativi , și pot fi utilizați și pentru infecții acute intraabdominale, ginecologice și prostatice . Aceștia au fost utilizați pentru infecții ale pielii și oaselor despre care se crede că sunt cauzate de...

Cefalosporine

Tabelele 1.5 și 1.6 , împreună cu Figura 1.5 , prezintă pe scurt caracteristicile diferitelor cefalosporine .

În încercarea de a crea o oarecare ordine, cefalosporinele au fost clasificate în generații pe baza spectrului lor de activitate (Tabelul 1.5). Cefalosporinele de primă generație sunt predominant eficiente împotriva cocilor Gram-pozitivi . Cefalosporinele de a doua generație prezintă o activitate mai mare împotriva bacililor Gram-negativi aerobi și anaerobi, dar au o activitate variabilă împotriva cocilor Gram -pozitivi. Cefalosporinele de a treia generație prezintă o activitate și mai mare împotriva bacililor Gram - negativi, dar doar o activitate limitată împotriva cocilor Gram-pozitivi . În cele din urmă , cefalosporinele de a patra generație prezintă cel mai larg spectru de activitate , fiind eficiente atât împotriva cocilor Gram -pozitivi , cât și a bacililor Gram-negativi .

Clasificarea cefalosporinelor în funcție de generație duce în mod natural la presupunerea că cea mai nouă și cea mai recentă generație sunt mai bune decât cele mai vechi. Cu toate acestea , este important să ne amintim că, pentru multe infecții, cefalosporinele de primă generație cu un spectru mai restrâns sunt preferabile celor dezvoltate mai recent , cu un spectru mai larg .

CEFALOSPORINE DE PRIMĂ GENERAȚIE

Farmacocinetică: Cefazolina , cefalosporina parenterală de primă generație preferată, are un timp de înjumătățire plasmatică mai lung decât penicilina și este excretată în principal prin rinichi (Tabelul 1.5). Cefalosporinele de primă generație penetrează aproape toate cavitățile corpului , **dar nu pot traversa bariera hematoencefalică** . Preparatele orale (cefalexină, cefradină, cefadroxil) sunt foarte bine absorbite , atingând concentrații sanguine maxime excelente (0,5 g de cefalexină au fost administrate).

PUNCTE CHEIE

Despre cefalosporinele de primă generație

1. Acoperire excelentă împotriva bacteriilor gram-pozitive, o oarecare acoperire împotriva bacteriilor gram-negative.
2. Nu traversează bariera hematoencefalică.
3. Ieftin.
4. Util pentru tratarea infecțiilor țesuturilor moi și pentru profilaxia chirurgicală. Este frecvent utilizat ca alternativă la oxacilină sau nafcilină.

este afectată. Timpul de înjumătățire plasmatică al cefalexinei și cefradinei este scurt, prin urmare este necesară administrarea frecventă. Aceste medicamente trebuie corectate pentru disfuncția renală .

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : - Cefalosporinele de primă generație sunt foarte active împotriva cocilor Gram-pozitivi, inclusiv MSSA, și au, de asemenea, o activitate moderată împotriva unor bacili Gram-negativi dobândiți în comunitate (Tabelul 1.6). Cefalosporinele sunt active împotriva anaerobilor din *cavitatea bucală* , dar nu sunt eficiente pentru tratamentul *B. fraguis , H. influenzae , L. monocytogenes ,* MRSA, *S. pneumoniae* rezistent la penicilină și *Enterococcus* .

Cefaloporinele de primă generație reprezintă o alternativă eficientă la nafcilină sau oxacilină pentru infecțiile țesuturilor moi suspectate a fi cauzate de MSSA sau *S. pyogenes* . Cefazolina este, de asemenea, antibioticul de elecție pentru profilaxia chirurgicală. Deoarece nu poate traversa bariera hematoencefalică, cefazolina nu trebuie utilizată niciodată pentru a trata meningita bacteriană. Preparatele orale sunt frecvent utilizate pentru a trata infecțiile țesuturilor moi mai puțin severe , inclusiv impetigo , celulita incipientă și ulcerele ușoare ale piciorului diabetic .

FARMACOCINETICĂ A CEFALOSPORINELOR DE A DOUA GENERAȚIE : Cefalosporinele de a doua generație sunt eliminate în principal prin rinichi (Tabelul 1.5). Acestea au timpi de înjumătățire plasmatică cuprinși între 0,8 și 3,5 ore și penetrează toate cavitățile corpului .

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : Cefalosporinele de a doua generație au o activitate mai mare împotriva unor tulpini gram-negative și sunt eficiente în tratarea MSSA și a streptococilor.

PUNCTE CHEIE

Despre cefalosporinele de a doua generație

1. Activitate mai bună împotriva *Haemophilus influenzae* , speciilor *de Neisseria* și *Moraxella catarrhalis.*
2. Cefoxitina și cefotetanul au activitate anaerobă și sunt utilizate în infecțiile combinate ale țesuturilor moi și în boala inflamatorie pelvină.
3. Cefotetanul și cefamandolul conțin un inel metil-tiotetrazol care crește producția de protrombină . Profilaxia cu vitamina K este recomandată la pacienții cu malnutriție.
4. Cefuroxima-acetil este o cefalosporină orală populară ; cu toate acestea, există antibiotice orale alternative mai ieftine.
5. În general, această generație are o utilitate limitată .

non -enterococic (Tabelul 1.6). Având în vedere disponibilitatea cefalosporinelor de prima , a treia și a patra generație și a penicilinelor mai noi, cefalosporinele de a doua generație sunt rareori recomandate pentru terapia primară .

Deoarece cefoxitina și cefotetanul prezintă o acoperire *anaerobă* mai mare , incluzând multe tulpini de *B. fragilis ,* deoarece acoperă și gonococii , acești doi agenți sunt utilizați ca parte a terapiei *de primă* linie pentru boala inflamatorie pelvină. De asemenea , sunt utilizați pentru a trata infecțiile *intraabdominale* moderat severe și infecțiile combinate aerobe - anaerobe ale țesuturilor moi , inclusiv infecțiile piciorului diabetic . Preparatul oral de cefuroximă atinge concentrații sanguine de aproximativ o zecime față de cele ale preparatelor intravenoase , iar acest agent este recomandat pentru tratamentul ambulatoriu al infecțiilor necomplicate ale tractului urinar și al otitei medii .

Alte antibiotice orale mai ieftine acoperă eficient aceiași agenți patogeni .

Cefaclor , celălalt preparat oral de a doua generație , este dezactivat de p-lactamazele produse de *H. influenzae* și *M. catarrhalis* . Deși cefaclor a fost recomandat
Deși sunt prescrise pentru otita medie, alte antibiotice orale sunt în general preferate .

CEFALOSPORINE DE GENERAȚIA A TREIA

Farmacocinetică: Cu excepția ceftriaxonei, cefalosporinele de a treia generație sunt excretate prin rinichi (Tabelul 1.5). Ceftriaxona este eliminată în principal prin ficat , dar concentrații mari de medicament sunt excretate și în sistemul biliar. Timpul de înjumătățire plasmatică al acestor agenți este variabil, variind de la 1,5 ore (cefotaximă) la 8 ore (ceftriaxonă). Aceștia penetrează eficient aproape toate organele .

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : Comparativ cu cefalosporinele de prima și a doua generație , cefalosporinele de a treia generație au o activitate mai bună împotriva bacililor aerobi gram- negativi, dar nu acoperă *Serratia marcescens , Acinetobacter* și *Enterobacter cloacae* . Cu excepția ceftazidimei și cefoperazonei , cefalosporinele de a treia generație nu sunt

Acești agenți au o activitate letală excelentă împotriva *S. pneumoniae* (inclusiv tulpinile moderat rezistente la penicilină) , S. pyogenes *și a altor* streptococi . Niciunul **dintre agenții** din

această generație nu este eficient împotriva Enterococcus , MRSA, pneumococilor cu REZISTENȚĂ RIDICATĂ la penicilină SAU *L. monocytogenes* .

BLSE-urile sunt din ce în ce mai frecvente și promit să reducă eficacitatea cefalosporinelor de generația a treia și a patra . Există un număr semnificativ de cefalosporine de generația a treia , toate cu indicații similare . Lacune minore în acoperire și o farmacocinetică mai puțin dezirabilă au afectat popularitatea unora dintre aceste medicamente.

Ceftriaxona și cefotaxima sunt recomandate pentru tratamentul empiric al pneumoniei dobândite în comunitate și al meningitei bacteriene dobândite în comunitate (vezi capitolele 4 și 6). Cefalosporinele de a treia generație pot fi utilizate în combinație cu alte antibiotice pentru tratamentul empiric al pacienților septici . Ceftriaxona este recomandată pentru tratamentul *N. gonorrhoeae* . Cefotaxima se elimină renal și nu formează sedimente veziculare . Din acest motiv, unii pediatri preferă acest agent în locul ceftriaxonei , în special pentru tratamentul meningitei bacteriene la copii, unde terapia cu doze mari a fost asociată cu sedimente biliare simptomatice . Ceftazidima este singura cefalosporină de a treia generație care are o activitate excelentă împotriva *P. aeruginosa* . Cu toate acestea , cefepima , o cefalosporină de a patra generație [și aztreonam (monobactam)], este utilizată mai frecvent pentru terapia cu Pseudomonas în multe instituții.

Cefixima , o cefalosporină de a treia generație , are un timp de înjumătățire lung, permițând administrarea o dată pe zi. Cefixima oferă o acoperire eficientă împotriva S. pneumoniae , S. *pyogenes* , *H. influenzae* , *M.* catarrhalis , *speciilor* de Neisseria *și* multor bacili gram-negativi sensibili la penicilină , dar nu este eficientă împotriva... *S. aureus* .

Absorbția sa nu este afectată de alimente. Acest agent este o potențială terapie de linia a doua pentru pneumonia dobândită în comunitate și este o alternativă la penicilină pentru tratamentul

PUNCTE CHEIE

Despre cefalosporinele de generația a treia

1. Acoperire mai bună împotriva bacteriilor gram-negative.
2. Activitate excelentă împotriva *Neisseria gonorrhoeae, N. meningitidis , Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis.*
3. Ceftriaxona are un timp de înjumătățire plasmatică lung, permițând administrarea o dată pe zi. La copii, poate apărea colecistită alitioasă în cazul dozelor mari.
4. Cefotaxima are un timp de înjumătățire plasmatică mai scurt, dar o activitate identică cu cea a ceftriaxonei; nu produce sediment biliar.
5. Ceftazidima are o activitate excelentă împotriva aproape tuturor tulpinilor de *Pseudomonas aeruginosa* , dar și o activitate redusă împotriva *Staphylococcus aureus.*
6. Frecvența beta-lactamazelor cu spectru extins este în creștere, ceea ce compromite eficacitatea cefalosporinelor de generația a treia.
7. Recomandat pentru pneumonia dobândită în comunitate și meningita bacteriană. Celălalt preparat oral, cefpodoximă proxetil, are un spectru antimicrobian similar cu cefixima. În plus, are activitate moderată împotriva *S. aureus* . Indicațiile de utilizare sunt similare cu cele ale cefiximei, iar cefpodoximă proxetil a fost, de asemenea, recomandată ca tratament alternativ pentru sinuzita acută .

CEFALOSPORINE DE A PATRA GENERAȚIE

Farmacocinetică: Cefalosporinele de a patra generație sunt eliminate renal , iar timpul lor de înjumătățire este similar cu cel al cefalosporinelor de a treia generație , care sunt, de asemenea, eliminate renal (Tabelul 1.5). Substituția R din cefalosporinele de a patra generație conține o grupare încărcată pozitiv și o grupare încărcată negativ , care împreună prezintă proprietăți zwitterionice ce permit acestor antibiotice să pătrundă în peretele celular exterior al bacteriilor Gram-negative și să se concentreze în spațiul periplasmic . Această caracteristică permite, de asemenea, o penetrare excelentă în toate compartimentele corpului, inclusiv în lichidul cefalorahidian.

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : Cefalosporinele de a patra generație sunt rezistente la aproape toate beta-lactamazele și induc doar slab activitatea acestora (Tabelul 1.6, Figura 1.5). De asemenea, acești agenți se leagă de PBP-urile Gram-pozitive cu afinitate ridicată .

Singurul agent disponibil în Statele Unite este cefepima . Pe lângă faptul că are o activitate antimicrobiană largă împotriva bacililor Gram-negativi, inclusiv *P. aeruginosa,* cefepima oferă o acoperire excelentă împotriva S. *pneumoniae* (inclusiv tulpinilor moderat rezistente la penicilină) , S. pyogenes *și* MSSA. Cefepima și ceftazidima oferă o acoperire comparabilă împotriva P. aeruginosa . Pentru a maximiza probabilitatea vindecării infecției severe cu P. aeruginosa , s-a recomandat o dozare *mai frecventă* (la fiecare 8 ore) .

PUNCTE CHEIE

Despre cefalosporinele de a patra generație

1. Proprietățile zwitterionice permit o penetrare excelentă a peretelui celular bacterian și a fluidelor și țesuturilor umane.
2. Acestea induc slab β-lactamaze.
3. Mai rezistent la ș-lactamazele cu spectru extins și ș-lactamazele cromozomiale.

4. Acoperire excelentă împotriva bacteriilor gram-pozitive (inclusiv Staphylococcus aureus sensibil la meticilină) și gram-negative (inclusiv *Pseudomonas aeruginosa).*
5. Terapie empirică excelentă cu spectru larg. Utilă în infecțiile nosocomiale.

Cefepima nu este eficientă împotriva *L. monocytogenes*, MRSA sau B. *fragilis*. Comparativ cu cefalosporinele de a treia generație, cefepima este mai rezistentă la beta-lactamaze, inclusiv la BLSE. De asemenea, a fost utilizată eficient pentru tratarea meningitei gram-negative. Cefepima este eficientă ca agent unic la pacienții cu neutropenie febrilă și este excelentă pentru acoperirea empirică inițială în infecțiile nosocomiale.

Cefpirome este disponibil în Europa. Are o spectru antimicrobian similar cu cel al cefepimei, deși, în anumite privințe, este mai puțin activ împotriva *P. aeruginosa*.

Monobactame

UN ZTREONAM

Chimie și farmacocinetică: Aztreonam a fost izolat inițial din **Thromobacterium violoiaceum** și ulterior modificat. Acest antibiotic are o structură distinctă, diferită de cefalosporine, și este singurul antibiotic disponibil din clasa sa. În loc de un inel dublu central, aztreonam are un singur inel („structură p-lactamică monociclică") și a fost clasificat drept monobactam.

Datorită structurii sale unice, aztreonamul nu prezintă reacție încrucișată cu alte antibiotice p-lactamice. Poate fi utilizat în siguranță la pacienții alergici la penicilină. Medicamentul pătrunde bine în țesuturile organismului și traversează bariera hematoencefalică a meningelui inflamat. Aztreonamul este eliminat renal și are un timp de înjumătățire similar cu cel al cefalosporinelor de generația a treia și a patra eliminate renal.

Spectrul de activitate și recomandări de tratament: Aztreonam nu se leagă de microorganismele PBP Gram-pozitive sau anaerobe; în schimb, se leagă de PBP-uri cu afinitate mare, în principal de PBP-3 (responsabilă de formarea septului în timpul diviziunii bacteriene) a bacililor Gram-negativi, inclusiv *P. aeruginosa*. *Microorganismele Gram*-negative expuse la aztreonam formează structuri filamentoase lungi și sunt distruse.

PUNCTE CHEIE

Despre aztreonam

1. Are o structură distinctă, diferită de cea a cefalosporinelor.
2. Nu prezintă reactivitate încrucișată cu penicilina.
3. Se leagă de proteinele care leagă penicilina de pe bacteriile gram-negative, dar nu și de pe cele gram-pozitive.
4. Spectru îngust, cu activitate excelentă împotriva bacilor aerobi gram-negativi.
5. A fost comercializat ca un înlocuitor nefrotoxic pentru aminoglicozide. Cu toate acestea, în comparație cu acestea
   a) Nu prezintă sinergie cu penicilinele în infecțiile enterococice.
   b) Nu este util pentru tratarea endocarditei cauzate de *Streptococcus viridans.*
6. Este un antibiotic empiric excelent atunci când este combinat cu un antibiotic Gram-pozitiv. Util pentru tratamentul pielonefritei.

Aztreonam este eficient împotriva aproape tuturor bacililor Gram-negativi, iar acest agent a fost comercializat ca un înlocuitor non-nefrotoxic pentru **aminoglicozide**. Cu toate acestea, spre deosebire de acestea, aztreonam nu oferă **sinergie** cu penicilinele împotriva *enterococilor*. Unul dintre principalele avantaje ale aztreonamului este spectrul său antimicrobian restrâns, care permite supraviețuirea **florei** Gram-pozitive **ȘI anaerobe** normale, care poate concura cu agenți patogeni mai REZISTENȚI.

Aztreonamul poate fi utilizat pentru a trata aproape toate infecțiile atribuite bacililor gram-negativi. A fost utilizat eficient în pielonefrită, pneumonie nosocomială gram-negativă, bacteriemie gram-negativă și infecții intra-abdominale gram-negative. Cu toate acestea, este important de reținut că aztreonamul nu oferă acoperire împotriva bacteriilor gram-pozitive sau anaerobe. Prin

Cuadro 1.7. Carbapenemas: vida media, dosis, dosis renal, costo y espectro

Antibiótico	Vida media (h)	Dosis	Dosis para despeje reducido de creatinina (ml/min)	Costo[a]	Espectro
Imipenem-cilastatina	i	0.5 a 1 g IV c/6 h	50 a 80: 0.5 g c/6-8 h 10 a 50: 0.5 g c/8 a 12 h <10: 0.25 a 0.5 g c/12 h	$$$a$$$$$	Muy amplio
Meropenem	i	1 g IV c/8 h	10 a 50: 0.5 g c/8 h <10: 0.5 g c/24 h	$$$$	Muy amplio
Ertapenem	4	1 g IV o IM c/24 h	<30: 500 mg c/24 h	$	Muy amplio

[a] Preparaciones intravenosas (costo diario en dólares): $ = 20 a 70; $$ = 71 a 110; $$$ = 111 a 150; $$$$ = 150 a 200; $$$$$ > 200.

urmare, atunci când este utilizat pentru tratamentul empiric al potențialilor agenți patogeni gram-pozitivi la pacienții în stare critică , aztreonamul trebuie combinat cu vancomicină, clindamicină, eritromicină sau o penicilină .

Carbapenemele

Tabelul 1.7, împreună cu Figura 1.5, prezintă pe scurt caracteristicile diferiților carbapenemi .

CHIMIE ȘI FARMACOCINETICĂ

Carbapenemele au un inel tiazolidinic modificat și o modificare a configurației lanțului lateral , ceea ce face ca inelul p-lactamic să fie foarte rezistent la scindare. Lanțul lor lateral hidroxietilic are o conformație *trans* mai degrabă decât *cis* , iar această configurație se consideră a fi responsabilă pentru rezistența remarcabilă a grupului la degradarea p - lactamazei . La pH fiziologic , acești agenți au caracteristici zwitterionice care le permit să penetreze ușor țesuturile .

PUNCTE CHEIE

Despre carbapeneme

1. Inelul p-lactamic este foarte rezistent la diviziune.
2. Au caracteristici zwitterionice și penetrează toate țesuturile.
3. Reactivitate încrucișată frecventă la pacienții alergici la penicilină (7%).
4. Imipenemul provoacă convulsii la doze mari; se recomandă prudență la pacienții cu insuficiență renală. Meropenemul este mai puțin epileptogen.
5. Se leagă cu afinitate mare de proteinele care leagă penicilina ale tuturor bacteriilor.
6. Activitate letală cu spectru larg împotriva bacteriilor aerobe și anaerobe Gram-pozitive și Gram-negative. Acoperă, de asemenea, *Listeria monocytogenes* și *Nocardia.*
7. Imipenemul și meropenemul sunt utile pentru terapia empirică a infecțiilor nosocomiale combinate, aerobe și anaerobe sau severe, precum și pentru rezultatele culturilor. Acestea ar trebui rezervate pacientului în stare critică.
8. Ertapenemul poate fi administrat o dată pe zi. Nu are acoperire împotriva *Pseudomonas aeruginosa.*
9. flora bacteriană normală . Penemele se leagă cu afinitate ridicată de PBP-urile cu greutate moleculară mare ale bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative .

Imipenemul este combinat cu cilastatină într-un raport de 1:1 pentru a bloca degradarea rapidă prin dehidropeptidaza I renală . Această enzimă nu degradează semnificativ meropenemul și ertapenemul și nu este necesară administrarea concomitentă cu cilastatină . Aceste medicamente sunt eliminate în principal prin rinichi.

SPECTRUL DE ACTIVITATE ȘI RECOMANDĂRI TRATAMENT

Carbapenemele au un spectru de activitate foarte larg , distrugând efectiv aproape toate tulpinile de bacterii Gram-pozitive și Gram-negative , inclusiv anaerobe. În general, imipenemul are o activitate puțin mai bună împotriva microorganismelor Gram -pozitive. Meropenemul și ertapenemul au, într- o oarecare măsură, o activitate mai bună împotriva agenților patogeni Gram-negativi (cu excepția Pseudomonas *, așa cum* este descris mai târziu în această subsecțiune).

Acești agenți nu sunt letali doar împotriva *S. pneumoniae* , *S. pyogenes* și MSSA, ci și împotriva microorganismelor care nu sunt acoperite de cefalosporine , inclusiv *Listeria , Nocardia , Legionella* și *Mycobacterium avium - intracellulare (* MAI). Au activitate statică împotriva enterococilor sensibili la penicilină ; cu toate acestea, multe tulpini sunt rezistente .

Ceea ce este rezistent la penicilină este, de asemenea, rezistent la carbapeneme. MRSA, unele tulpini de *S. pneumoniae* rezistente la penicilină , *C. difficile , Stenotrophomonas maltophilia* și *Burkholderia cepacia* sunt, de asemenea, rezistente. Foarte des, rezistența la bacilii Gram-negativi este secundară pierderii unei proteine a membranei externe numite D2, care este necesară pentru penetrarea intracelulară a carbapenemelor. Cantități mai mari de tulpini Gram -negative pot produce, de asemenea, p-lactamaze numite carbapenemaze care hidrolizează aceste medicamente.

Imipenemul și meropenemul pot fi utilizate ca terapie - empirică pentru sepsis și sunt foarte utile dacă există o - posibilitate puternică de bacteriemia polimicrobiană . De asemenea, pot fi utilizate pentru a trata infecțiile intraabdominale severe și pielonefrita cu complicații. Infecțiile atribuite bacililor gram- negativi rezistenți la cefalosporine și aminoglicozide sunt probabil sensibile la imipenem sau meropenem. Acestea sunt recomandate ca terapie primară pentru *Serratia* . Meropenemul poate fi utilizat pentru meningită , atingând niveluri terapeutice în lichidul cefalorahidian . Imipenemul nu este recomandat în acest scop din cauza predispoziției sale de a provoca convulsii. În general, imipenemul și meropenemul trebuie rezervate pacientului în stare critică sau pacientului infectat cu o bacterie extrem de rezistentă , care este sensibilă doar la acest antibiotic.

Ertapenemul are un timp de înjumătățire mai lung și poate fi administrat doar o dată pe zi, ceea ce îl face un agent util pentru terapia intravenoasă la domiciliu. Acest agent nu este eficient împotriva *P. aeruginosa* , dar are în rest un spectru similar cu cel al meropenemului. Este recomandat pentru infecții intraabdominale complicate, infecții pelvine acute postpartum și infecții complicate ale țesuturilor moi .

Deoarece carbapenemele sunt agenți cu spectru larg ,

acestea distrug aproape toată flora normală. Pierderea florei normale crește riscul infecțiilor nosocomiale cu agenți patogeni rezistenți , inclusiv MRSA , *Pseudomonas* și *Candida* .

Aminoglicozide

Tabelele 1.8 și 1.9 , împreună cu Figura 1.5 , rezumă caracteristicile multiplelor aminoglicozide .

CHIMIE ȘI MECANISM DE ACȚIUNE

T rNO omin ZNCTÎ **11** C'ZNOI **/i zNO** HAHUOH **crin al m** ZMTÍA **loe** DININOGLIICUSIUOS sunt originari din .w specii de *Buepiomyces.* Acești agenți umple un anilFc caracteristic al

Aminoglicozidele sunt membri ai grupării amino cu șase membri , foarte solubile în apă. La pH neutru , acestea sunt încărcate pozitiv , iar această sarcină contribuie la activitatea lor antibacteriană. La pH scăzut , sarcina este redusă, ceea ce inhibă activitatea antimicrobiană . Sarcina lor pozitivă determină, de asemenea, ca aminoglicozidele să se lege de antibioticele p-lactamice și să fie inactivate de acestea . Prin urmare , aminoglicozidele nu ar trebui să se afle niciodată în aceeași soluție cu antibioticele p-lactamice .

La pătrunderea în bacterie, moleculele de antibiotic interacționează cu ADN-ul și alte componente anionice, precipitându- le . Aminoglicozidele se leagă, de asemenea, de subunitatea 30S a ARN-ului ribozomal 16S al bacteriei și interferează cu translația. Aceste efecte combinate sunt bactericide.

TOXICITATE

Aminoglicozidele au o relație strânsă între efectul terapeutic și efectele secundare toxice , iar nivelurile sanguine sunt în general necesare pentru a preveni toxicitatea . Acești agenți se numără printre cele mai toxice medicamente prescrise în prezent și ar trebui evitați ori de câte ori sunt disponibile antibiotice alternative mai sigure (Tabelul 1.10) .

Se observă două toxicități principale :

1. **Nefrotoxicitate.** Leziuni ale tubulilor convoluți
   Celulele renale proximale duc la o reducere a excreției de creatinină . Celulele de la marginea tubului proximal absorb aminoglicozidele prin endocitoză , iar intrarea intracelulară
   est
   e...
   Este asociată cu necroza celulară . Aminoglicozidele pot provoca reduceri semnificative ale ratei de filtrare glomerulară la 5 până la 25% dintre pacienți. Caracteristicile pacienților asociate cu un risc crescut de nefrotoxicitate includ vârsta înaintată, boala renală preexistentă , disfuncția hepatică , depleția volemică și hipotensiune arterială. Riscul crescut include, de asemenea , utilizarea de doze mari, intervale de dozare mai frecvente și tratamentul mai mult de 3 zile. Riscul de insuficiență renală este, de asemenea, asociat cu administrarea concomitentă de vancomicină, amfotericină B, clindamicină, piperacilină, cefalosporine, foscarnet sau furosemid. Datorită capacității regenerative a celulelor tubulare renale, disfuncția renală este de obicei inversată la întreruperea tratamentului cu aminoglicozidă. Deoarece aminoglicozidele sunt eliminate renal, nivelurile sanguine ale compusului sunt utile pentru detectarea afectării funcției renale . Cele mai scăzute niveluri de aminoglicozidă din sânge cresc de obicei înainte de a putea fi detectată o creștere a creatininei din sânge .
2. **Ototoxicitate.** Aminoglicozidele pătrund în fluidul urechii interne și deteriorează celulele ciliate importante pentru detectarea sunetelor de înaltă frecvență . Pierderea auzului la - aceste frecvențe apare la 3 până la 14% dintre pacienții tratați cu aminoglicozide. Riscul de pierdere a auzului este mai mare după tratamentul prelungit și aproape toate cazurile se dezvoltă după 9 sau mai multe zile de terapie. Pierderea auzului este ireversibilă și poate apărea la săptămâni după întreruperea terapiei . S- a observat o predispoziție genetică , iar anumite familii au o incidență ridicată a surdității după administrarea de aminoglicozide. Riscul de pierdere a auzului depinde de aminoglicozida specifică. Neomicina are cel mai mare risc de toxicitate, urmată în ordinea descrescătoare a frecvenței de gentamicină, tobramicină , amikacină și netilmicină. Utilizarea concomitentă de furosemid sau amoxicilină și expunerea la zgomote puternice cresc riscul. Comparativ cu administrarea la intervale de 8 ore , administrarea o dată pe zi reduce riscul de toxicitate. Mai rar, aminoglicozidele pot provoca bloc neuromuscular ; Acestea ar trebui evitate în miastenia gravis severă . Având în vedere riscul ridicat de toxicitate, acestea ar trebui utilizate numai atunci când nu sunt disponibile antibiotice alternative . Când sunt necesare aminoglicozide , durata terapiei trebuie să fie cât mai scurtă posibil. [Textul se termină brusc aici, așadar și traducerea se oprește.]

necesare teste auditive de înaltă frecvență și teste periodice prealabile , iar nivelurile de creatinină și aminoglicozide din sânge trebuie monitorizate .

După perfuzia intravenoasă , aminoglicozidele au nevoie de 15 până la 30 de minute pentru a se distribui în organism. Prin urmare, pentru a determina nivelurile sanguine maxime, trebuie prelevate probe de sânge la 30 de minute după finalizarea perfuziei intravenoase . Timpul de înjumătățire al aminoglicozidelor este de 2 până la 5 ore , iar acești agenți sunt eliminați prin rinichi .

Dozajul adecvat de aminoglicozide este mai complex - decât cel al majorității celorlalte antibiotice , iar aceste agenți necesită o monitorizare atentă . În multe cazuri

Tabelul 1.8. Aminoglicozide: timp de înjumătățire, doză, doză renală, cost și spectru

Antibiotic	Viața medie (h)	Doza	Dozaj pentru eliminarea redusă a creatininei (ml/min)	Cost [pentru]	Spectru
Gentamicină și tobramicină	2	Doză de încărcare de 2 mg/kg, apoi 1,7-2 mg/kg la fiecare 8 ore; sau 5 mg/kg la fiecare 24 de ore	0,03 mg/kg X CrCl la fiecare 8 ore, ajustând vârful la 5-10 gg/ml și cele mai scăzute niveluri la 1 până la 2 gg/ml; sau 60-79: 4 mg/kg la fiecare 24 de ore; 50: 3,5 mg/kg la fiecare 24 de ore; 40: 2,5 mg/kg la fiecare 24 de ore <30: doză convențională, ajustând cele mai scăzute niveluri la <5 gg/ml	$$$$a$$$$$$	Îngust
Amikacină	2	încărcătură de 8 mg/kg, după 7,5-8 mg/kg c/8 ho 15 mg/kg pe zi	0,12 mg/kg X CrCl la fiecare 8 ore, ajustând vârful la 20-40 gg/ml și cele mai scăzute niveluri la 5 până la 10 gg/ml; sau 60-79: 12 mg/kg la fiecare 24 de ore 50: 7,5 mg/kg la fiecare 24 de ore 40: 4,0 mg/kg la fiecare 24 de ore	$$$$a$$$$$$	Îngust
Netilmicină	2,5	încărcătură de 2 mg/kg, după 2 mg/kg la fiecare 8 ore	La fel ca pentru gentamicină și tobramicină	$$$$a$$$$$$	Îngust
Streptomicină	2 până la 5	Doză de încărcare de 7,5 mg/kg, după 7,5 mg/kg la fiecare 12 ore	50 până la 80: 15 mg/kg la fiecare 24 până la 72 de ore 10 până la 40: 15 mg/kg la fiecare 72 până la 96 de ore <10: 7,5 mg/kg la fiecare 72 până la 96 de ore, ajustând vârful la 15 ore	$$$$a$$$$$$	Îngust

[a] Preparate intravenoase (cost zilnic în dolari): $ = 20 până la 70; $$ = 71 până la 110; $$$ = 111 până la 150; $$$$ = 150 până la 200; $$$$$ > 200. Include costurile de monitorizare și cele legate de toxicitate .

Tabelul 1.9. Microorganisme care pot fi sensibile la aminoglicozide

Gentamicină	Tobramicină	Amikacină	Streptomicină
Aproape toate enterobacteriile (vezi figura 1.5) *Francisella tularensis* *Brucella* spp. (în combinație cu doxiciclină) Sinergie cu peniciline, vancomicină și ceftriaxonă pentru *S. viridans* Sinergie cu peniciline și vancomicină pentru *Enterococcus*	Aproape toate enterobacteriile (vezi figura 1.5) *Pseudomonas aeruginosa* (sinergie cu penicilina împotriva *Pseudomonas* sau cefalosporinelor)	Aproape toate enterobacteriile (vezi figura 1-5) Complexul *Mycobacterium avium*	*Yersinia pestis* *Francisella tularensis* *Brucella* spp. (în combinație cu doxiciclină) *M. tuberculosis*

Tabelul 1.10. Toxicitatea diferitelor antibiotice

Simptomul clinic	Antibiotic
Erupție cutanată alergică,[a] sindrom Stevens-Johnson, diaree *(C. difficile),* intoleranță gastrointestinală, pierderea auzului Ameţeală Neurotoxicitate Convulsie Musculo-scheletic Flebită Teste de laborator: Coagulare Creatinină f Citopenii Eozinofilie AST/ALT f Bilirubina f interval QT prelungit Glucoză pentru T Amilază f	

[a] „Sindromul omului roșu ” este frecvent, dar nu este o reacție alergică reală (vezi textul).

[b] De asemenea, fotosensibilitate .

[c] Gemifloxacina este asociată cu erupții cutanate frecvente la femeile sub 40 de ani .

[d] Hepatită severă și uneori fatală cu talitromicină.

Negru = efect secundar major; gri închis = efect secundar mai puțin frecvent; gri deschis = efect secundar mai puțin frecvent; alb = neraportat sau foarte rar; f = creștere; AST/ALT = aspartat aminotransferază/alanin transaminază.

, se consultă un farmacolog pentru a ajuta la gestionarea dozei . Pentru terapia zilnică cu doze multiple , se administrează mai întâi o doză de încărcare pentru a atinge rapid concentrația sanguină terapeutică ; apoi se administrează doze de întreținere . Dozele sunt calculate pe baza greutății corporale ideale. În cazurile de disfuncție renală, doza trebuie ajustată cu atenție , iar concentrațiile sanguine maxime și minime trebuie monitorizate . Pe măsură ce disfuncția renală se agravează , intervalul dintre doze trebuie prelungit.

Astăzi, terapia cu aminoglicozide administrate o dată pe zi este preferată în aproape toate cazurile . Comparativ cu terapia cu doze multiple, administrarea o dată pe zi reduce concentrația aminoglicozidei care se acumulează în cortexul renal și scade incidența nefrotoxicității.

Deoarece aminoglicozidele prezintă un efect de distrugere dependent de concentrație , nivelurile maxime ridicate atinse cu acest regim cresc indicele bactericid și prelungesc efectul post - antibiotic. În plus, un regim administrat o dată pe zi este mai simplu și mai puțin costisitor de administrat. Acest regim nu a fost asociat cu o incidență mai mare a disfuncției neuromusculare . Pentru a ajusta insuficiența renală, doza zilnică trebuie redusă.

Monitorizarea nivelului sanguin este recomandată atât pentru schemele terapeutice cu doze multiple , cât și pentru cele cu administrare unică pe zi . Cu tera-

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește toxicitatea aminoglicozidelor

1. Raport foarte scăzut între beneficiul terapeutic și efectele secundare toxice.
2. Este necesară monitorizarea nivelului sanguin.
3. Nefrotoxicitatea (de obicei reversibilă) este frecventă. Incidența este mai mare la
   a) persoane în vârstă
   b) pacienți cu boli renale preexistente
   c) pacienți cu depleție volemică și hipotensiune arterială și
   d) pacienți cu boli hepatice
4. Incidență mai mare în cazul administrării concomitente de vancomicină, cefalosporine, clindamicină, piperacilină, foscarnet sau furosemid.
5. Pierderea auzului la frecvență înaltă și disfuncția vestibulară rezultate din ototoxicitate sunt adesea devastatoare la persoanele în vârstă.
6. Blocarea neuromusculară este mai puțin frecventă.
7. Terapia o dată pe zi poate fi mai puțin toxică.

SPECTRUL DE ACTIVITATE ȘI RECOMANDĂRI TRATAMENT

Aminoglicozidele sunt letale pentru aproape toți bacilii Gram - *negativi aerobi, inclusiv* speciile de Pseudomonas . Acești agenți ucid rapid, iar rata decesului este dependentă de concentrație (adică rata crește odată cu creșterea concentrației de antibiotic) . Administrarea o dată pe zi *profită* de această caracteristică. Aminoglicozidele demonstrează, de asemenea, o suprimare persistentă a creșterii bacteriene timp de 1 până la 3 ore după ce - antibioticul nu mai este prezent . Cu cât concentrația de aminoglicozide este mai mare , cu atât efectul post-antibiotic este mai mare . Aminoglicozidele demonstrează , de asemenea, sinergie cu antibioticele care acționează asupra peretelui celular (antibiotice și glicopeptide p-lactamice). Efectul acestor combinații este mai mare decât suma efectelor antimicrobiene ale fiecărui agent individual. Se **Ivo o fonvoriA ci n a MI o An ol fvoforumnfA zio loc onf ov/oo/oo/oc** *ha* alca ^izauojbineigia in the iiaia^uieniu of , enieiococci *5. viridans , S. aur eus ,* coagulase negative staphylococci , *aer uginynetobacteria , L.K.*

O aminoglicozidă este în general recomandată în combinație cu alte antibiotice pentru tratamentul pacienților în stare critică cu sindrom septic.

Pentru administrarea mai multor doze, trebuie efectuat un test de sânge pentru a determina nivelul maxim la 30 de minute după finalizarea perfuziei intravenoase și un test de sânge pentru cele mai scăzute niveluri cu 30 de minute înainte de următoarea doză. Testele de sânge atât pentru cel mai scăzut , cât și pentru cel mai ridicat nivel trebuie efectuate după a treia doză de antibiotic pentru a asigura echilibrarea completă a distribuției volumului . La pacienții aflați în stare critică , trebuie recoltată o analiză de sânge pentru a determina nivelul maxim după prima doză, pentru a se asigura că a fost atins un nivel terapeutic adecvat .

În cazul administrării unice pe zi, trebuie monitorizate niveluri mai scăzute pentru a asigura o eliminare adecvată. Concentrația sanguină la 18 ore trebuie să fie < 1 pg / ml . Alternativ , se pot recolta probe de sânge pentru a determina concentrațiile sanguine între 6 și 14 ore, iar valoarea aplicată unei nomograme pentru a ajuta la luarea unei decizii cu privire la dozele ulterioare. La pacienții în stare critică, trebuie recoltată analiză de sânge pentru a determina concentrația maximă la 30 de minute după finalizarea perfuziei , pentru a se asigura că se atinge un nivel terapeutic (pentru gentamicină-tobramicină, trebuie atinsă o concentrație țintă de 16 până la 24 pg/ml). Administrarea unică pe zi nu este recomandată pentru tratamentul endocarditei enterococice și nu a fost suficient studiată .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește dozajul și monitorizarea aminoglicozidelor din sânge

1. Aminoglicozidele au nevoie de 15 până la 30 de minute pentru a echilibra organismul.
2. Pentru terapia cu doze multiple, trebuie recoltată o analiză de sânge pentru determinarea nivelului sanguin maxim la 30 de minute după perfuzie.
3. Chiar înainte de următoarea doză, trebuie recoltate probe de sânge pentru a determina cele mai scăzute niveluri sanguine.
4. Aminoglicozidele se administrează de obicei de trei ori pe zi. Dozele trebuie stabilite în funcție de masa corporală slabă.
5. Doza unică zilnică profită de mortalitatea dependentă de concentrație și de efectele secundare ale antibioticelor aminoglicozidice.
6. Doza administrată o dată pe zi reduce, dar nu elimină, nefrotoxicitatea.
7. În aproape toate cazurile, cele mai scăzute niveluri sanguine trebuie monitorizate doar în timpul administrării unei doze zilnice unice. Toxicitatea este corelată cu niveluri mai ridicate.
8. Doza unică zilnică nu este recomandată pentru endocardita enterococică sau la femeile gravide.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește activitatea antibacteriană a aminoglicozidelor

1. Inel cu 6 membri, solubil în apă, încărcat pozitiv ;

niciodată cu cefalosporine sau soluții acide.
2. Acestea provoacă găuri temporare în membranele bacteriene, se leagă de ARN-ul ribozomal și interferează cu traducerea.
3. Moartea depinde de concentrare.
4. Cu cât concentrația este mai mare, cu atât efectul va dura mai mult după administrarea antibioticelor.
5. Acoperire excelentă împotriva bacteriilor gram-negative; streptomicină pentru tularemie și ciumă.
6. Sinergie cu penicilinele în infecțiile cu *S. viridans , Enterococcus* și *Pseudomonas aeruginosa.*

Pentru a asigura o acoperire *largă* a bacililor gram -negativi , se sugerează un aminoglicozid combinat cu penicilină pentru acoperirea empirică a endocarditei bacteriene . Tobramicina combinată cu o penicilină anti-pseudomonală sau o cefalosporină anti- *pseudomonală* este recomandată ca tratament primar pentru P. *aeruginosa* . *Streptomicina* sau gentamicina este tratamentul de elecție pentru *tularemie* și Yersinia *pestis* , *iar* oricare dintre acești agenți poate fi *utilizat* și pentru a trata *Brucella* .

Antibiotice glicopeptidice

Tabelul 1.11 , împreună cu Figura 1.5 , prezintă pe scurt caracteristicile antibioticelor glicopeptidice .

CHIMIE ȘI MECANISM DE ACȚIUNE

Vancomicina și teicoplanina sunt glicopeptide complexe cu o - greutate moleculară de aproape 1500 Da. Acești agenți acționează în principal asupra peretelui celular al microorganismelor Gram - pozitive , legându-se de precursorul D-alanină-D - alanină și împiedicând încorporarea acesteia în peptidoglican. Legarea vancomicinei de acest precursor al peretelui celular blochează enzimele transpeptidază și transglucolază , interferând cu formarea peretelui celular și crescând permeabilitatea celulară . Acești agenți pot interfera, de asemenea , cu sinteza ARN-ului . Se leagă rapid și puternic de bacterii și distrug activ și rapid microorganismele în creștere . De asemenea, au un efect post - antibiotic care durează până la 2 ore .

Puncte CLAVĂ

În ceea ce privește activitatea antibacteriană a glicopeptidei

1. Acționează asupra peretelui celular al bacteriilor gram-pozitive prin legarea de precursorul peptidoglican D-alanină-D-alanină.
2. Necesită o creștere bacteriană activă.
3. De asemenea, interferează cu sinteza ARN-ului.
4. Are un efect post-antibiotic de 2 ore.

TOXICITATE

Cel mai frecvent efect secundar al antibioticelor glicopeptidice este „ sindromul omului roșu ”, care apare cel mai frecvent în cazul perfuziei rapide de vancomicină (Tabelul 1.10). Pacientul prezintă eritroză a feței, gâtului și părții superioare a toracelui . Se consideră că această reacție este cauzată de o eliberare bruscă de histamină secundară hiperosmolalității locale și nu este o reacție de hipersensibilitate reală. Perfuzia de vancomicină pe o perioadă de 1 oră previne de obicei această reacție. Există mai puțină experiență cu teicoplanina; cu toate acestea , acest agent nu provoacă tromboflebită semnificativă , iar eritroza cutanată după perfuzia rapidă este mai puțin frecventă . A fost raportată ototoxicitate .

FARMACOCINETICĂ[1 2 3 4 5 6]

Timpul de înjumătățire plasmatică al vancomicinei (4 până la 6 ore) și teicoplaninei (40 până la 70 de ore) este prelungit (Tabelul 1.11). Ambele medicamente sunt excretate în principal prin rinichi , iar la pacienții cu anurie, timpul de înjumătățire plasmatică al vancomicinei crește la 7 până la 9 zile. Pentru vancomicină, nivelurile maxime ar trebui să atingă 20 până la 50 pg/ml, iar nivelurile minime ar trebui menținute la 10 până la 12 pg /ml. Vancomicina penetrează aproape toate spațiile tisulare .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește toxicitatea vancomicinei

2 Perfuzia rapidă este legată de „sindromul omului roșu”
3 Flebita este frecventă.
4 Este rar ca ototoxicitatea să ducă la surditate, precedată de tinitus.
5 Rareori este nefrotoxic; potențează nefrotoxicitatea.
orașul aminoglicozidelor.

Tabelul 1.11. Glicopeptide, macrolide, clindamicină, tetracicline și cloramfenicol: timp de înjumătățire, doză, doză renală, cost și spectru

Antibiotic	înjumătățire (h)	Doza	Doza pentru eliminarea redusă a creatininei (ml/min)	Cost [pentru]	Spectru
Vancomicină	4 până la 6	15 mg/kg intravenos la fiecare 12 ore (doza uzuală: 1 gc la fiecare 12 ore)	40 până la 60: 1 gc/12 până la 24 h 20 până la 40: la fiecare 24 până la 48 de ore 10 până la 20: la fiecare 48 până la 72 de ore <10: la fiecare 3 până la 7 zile Doza exactă în funcție de	$	Îngust
Teicoplanină	40 până la 70	6 mg/kg intravenos sau intramuscular, urmate de 3 mg/kg la fiecare 24 de	10 până la 50: jumătate din doză <10: o treime din doză	Nu se vinde în Statele Unite	Îngust
Eritromicină	1,2 până la 1,6	250 până la 500 mg PO la fiecare 6 ore 1 g intravenos la fiecare	Nu este necesară nicio modificare	$	Îngust
Claritromicină	4	250 până la 500 mg PO la fiecare 12 ore XL: 1 g PO la fiecare 24 de ore	<10: 250 până la 500 mg la fiecare 24 de ore	De la $ la $$	Îngust
Azitromicină	68	500 mg PO, urmat de 250 mg oral la fiecare 24 de ore 500 mg intravenos la	Poate că nu este necesară nicio modificare <10: nu a fost studiat	$	Îngust
Talitromicină	10	800 mg oral la fiecare 24 de ore	<30: 600 mg la fiecare 24 de ore	$$	Îngust
Clindamicină	2,5	150 până la 300 mg oral la fiecare 6 ore 300 până la 900 mg	Nu este necesară nicio modificare	Comanda de comandă: $$$$$ IV; $	Îngust
Tetraciclină	8	250 până la 500 mg PO de două ori pe zi	50 până la 80: la fiecare 12 ore 10 până la 50: la fiecare 12 până la 24 de ore <10: c/24 h	$	Larg
Doxiciclină	18 ani	100 mg PO de două ori pe zi	Nu este necesară nicio modificare	$	Larg
Minociclină	16	200 mg PO de două ori pe zi	Nu este necesară nicio modificare	$	Larg
Tigeciclină	42	100 mg intravenos, urmat de 50 mg intravenos la fiecare 12 ore	Nu este necesară nicio modificare. Pentru disfuncție hepatică severă, doza de întreținere: 25 mg intravenos la fiecare 12 ore.	$$	Foarte spațios
Cloramfenicol	4	0,25 până la 1 g intravenos la fiecare 6 ore	Nu este necesară nicio modificare Nivelurile sanguine trebuie monitorizate în cazul insuficienței hepatice	$	Larg

[a] Preparate intravenoase (cost zilnic în dolari): $ = 20 până la 70; $$ = 71 până la 110; $$$ = 111 până la 150; $$$$ = 150 până la 200; $$$$$ > 200; Preparate orale (costul în dolari pentru un tratament de 10 zile): $ = 10 până la 50; $$ = 51 până la 100; $$$ = 101 până la 140; $$$$ = 141 până la 180; $$$$$ > 180.

Inflamație. La pacienții cu meningită se ating niveluri terapeutice ale lichidului cefalorahidian. Spre deosebire de vancomicină , care se leagă minim de proteine , teicoplanina se leagă de proteine în proporție de 90%, ceea ce explică eliminarea renală lentă . Penetrarea în țesuturi nu a fost studiată pe larg și există foarte puține informații disponibile despre penetrarea în os, peritoneu sau lichidul cefalorahidian.

SPECTRUL ANTIMICROBIAN ȘI RECOMANDĂRI TRATAMENT

Atât vancomicina , cât și teicoplanina acoperă MRSA și MSSA și sunt recomandate pentru tratamentul MRSA. Acești AGENȚI *distrug,* de asemenea , aproape toate tulpinile de stafilococi *coagulazo* -negativi (S. epidermidis *)* , care sunt de obicei rezistenți la meticilină . Aceștia sunt recomandați pentru tratamentul sepsisului liniar stafilococic coagulazo - negativ și al endocarditei *bacteriene* . Pentru această din urmă infecție, antibioticul glicopeptidic trebuie combinat *cu* unul sau mai multe antibiotice suplimentare (*vezi Capitolul* 7) . Tulpinile de S. *aureus* cu rezistență intermediară la vancomicină au fost descoperite pentru prima dată în Japonia și au fost identificate și în Europa și Statele Unite. Aceste tulpini au o concentrație minimă inhibitorie (CMI) de 8 până la 16 pg/ml și prezintă rezistență încrucișată la teicoplanină. Utilizarea tot mai mare a vancomicinei a selectat aceste tulpini și servește ca un avertisment împotriva utilizării nediscriminatorii a antibioticelor glicopeptidice .

Vancomicina și teicoplanina nu au doar o activitate excelentă împotriva *Staphylococcus* , ci și împotriva tulpinilor de S. pneumoniae rezistente la penicilină și sensibile *și* sunt recomandate pentru tratamentul empiric al pacienților în stare critică cu meningită pneumococică pentru a acoperi tulpinile extrem de rezistente la penicilină . Antibioticele glicopeptidice sunt, de asemenea, eficiente în tratarea S. pyogenes, streptococilor de grup B, S. virals și S. bovis și *sunt* recomandate pentru *tratamentul acestor infecții* la pacienții *alergici* la *penicilină* . Corynebacterium jeikeium (numit anterior diphtheroid JK *) este* sensibil la vancomicină , iar acest antibiotic este recomandat pentru tratamentul său . Vancomicina orală elimină *C. pneumoniae* din **sistemul imunitar** . [NUMĂR DE VIRUS **în** ENGLEZĂ, **dar** NU TITLUL ORIGINAL ESTE **în** ENGLEZĂ .] intestin și în trecut este leconcnuauapaialaui airea. rela infectate cu toxine de *C. oimcile* . Cu toate acestea, din cauza riscului crescut de a dezvolta VRE după administrarea orală de vancomicină, acest regim este recomandat numai pentru cazurile rezistente la tratamentul cu metronidazol sau pentru pacienții grav bolnavi .

Vancomicina este utilizată în mod obișnuit pentru tratarea *Enterococcus faecalis* și *faecium ;* cu toate acestea, un număr tot mai mare de tulpini au devenit rezistente. Trei complexe genetice conferă rezistență . Grupul de gene vanA direcționează sinteza peretelui celular peptidoglican și transformă D-alanină-D-alanina (*locul* de acțiune al vancomicinei) în D-alanină-D-lactază, reducând semnificativ legarea vancomicinei și teicoplanină. Celelalte două grupuri de gene de rezistență, van B și van C, au ca rezultat rezistență la vancomicină, dar nu modifică activitatea teicoplaninei .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește recomandările de tratament pentru vancomicină

1. Tratamentul de elecție pentru *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină ; au fost raportate tulpini tolerante la vancomicină.
2. Tratamentul de elecție pentru stafilococii coagulazo-negativi.
3. Activitate excelentă împotriva *Streptococcus pneumoniae* cu rezistență ridicată la penicilină .
4. La pacienții alergici la penicilină, vancomicina este recomandată pentru *S. pyogenes,* streptococi de grup B, *S. viridans* și *S. bovis.*
5. Activitate excelentă împotriva unor tulpini de *Enterococcus ; cu toate acestea* , enterococii mediați de gena vanA rezistenți la vancomicină (ERV) sunt din ce în ce mai frecvenți.
6. Utilizarea vancomicinei trebuie restricționată pentru a reduce posibilitatea de selecție pentru VRE și *Staph. aureus* tolerant la vancomicină .

Macrolide și ketolide

Tabelele 1.11 și 1.12, împreună cu Figura 1.5 , prezintă pe scurt caracteristicile macrolidelor și ketolidelor .

CHIMIE ȘI MECANISM DE ACȚIUNE[11]

Membrul original al familiei macrolidelor , eritromicina , a fost purificat dintr-o bacterie din sol . Aceasta are un inel lactonic macrociclic complex cu 14 membri (de unde și denumirea clasei - macrolide) atașat la două zaharuri. Azitromicina are un inel lactonic cu 15 membri și o substituție cu azot . Claritromicina are o grupare metil atașată la oxigen la atomul de carbon 5 al moleculei de eritromicină . Aceste modificări facilitează absorbția orală și lărgesc spectrul antimicrobian .

Cea mai nouă clasă de agenți asemănători macrolidelor sunt derivații semisintetici ai eritromicinei, numiți ketolide. Ketolidele, reprezentate de talitromicină, au un inel macrolactonic cu 14 membri, cu o grupare acetil la poziția 3 , grupările hidroxil de la

poziţiile 11 şi 12 fiind înlocuite de un carbamat ciclic . Toţi aceşti agenţi inhibă biosinteza proteinelor prin blocarea...

Tabelul 1.12. Microorganisme care pot fi sensibile la macrolide și ketolide

Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina	Talitromicina
Streptococcus pyogenes S. pneumoniae sensible a la penicilina (PCN)	Más activa contra *S. pyogenes*	Menos activa contra *S. pyogenes*	Más activa contra *S. pyogenes*
Flora oral incluidos anaerobios, pero no *Bacteroides fragilis*	Mas activa contra *S. pneumoniae* sensible a PCN	Menos activa contra *S. pneumoniae* sensible a la PCN	Activa contra algunas cepas resistentes a la eritromicina
Neisseria gonorrhoeae	Todos los patógenos que cubre la eritromicina además de:	Todos los patógenos que cubre la eritromicina, además de:	Activa contra *S. pneumoniae* multirresistente
Neisseria meningitides	*Haemophilus influenzae*	más activa contra *H. influenzae*	Todos los patógenos que cubre la eritromicina además de:
Campylobacter jejuni	*Moraxella catarrhalis*	*Moraxella catarrhalis*	Más activa contra *S. aureus* sensible a la eritromicina
Bordetella pertussis	*Borrelia burgdorferi*	Más activa contra *Legionella pneumophila*	Buena actividad contra *Enterococcus faecalis*, pero no contra *Enterococcus faecium*
Legionella pneumophila	*Mycoplasma leprae*	*M. avium* compleja	*H. influenzae*
Mycoplasma pneumoniae	*Mycobacterium avium* compleja	*Helicobacter pylori*	*Moraxella catarrhalis*
Ureaplasma urealyticum	*Toxoplasma gondii*	*Plasmodium falciparum*	Mala actividad contra *M. avium* compleja
Chlamydia trachomatis	*Helicobacter pylori*		
Chlamydophila			
Corynebacterium diphtheriae			
Bartonella quintana			

trecerea proteinelor naștere prin tunelul de ieșire al ribozomilor .

În cazul macrolidelor convenționale, inhibarea se realizează prin legarea unei singure regiuni a subunității ribozomale 50S (regiunea V a moleculei ARNr 23S). Comparativ cu macrolidele, talitromicina se leagă de subunitatea 50S cu o afinitate mai mare , legându-se de ambele regiuni ale moleculei ARNr 23S (regiunile II și V) în loc de o singură regiune. Acest mod unic de legare explică activitatea antimicrobiană sporită a ketolidelor împotriva agenților patogeni rezistenți la macrolide .

TOXICITATE

Macrolidele și ketolidele se numără printre cele mai sigure clase de antibiotice (Tabelul 1.10). Principalele reacții adverse sunt legate de capacitatea acestor agenți de a stimula motilitatea intestinală . De fapt, eritromicina poate fi utilizată pentru a trata paralizia gastrică . În special la pacienții tineri, crampele intestinale, greața , vărsăturile , diareea și flatulența sunt frecvente în cazul administrării eritromicinei. Aceste simptome sunt dependente de doză și sunt mai frecvente în cazul preparatelor orale, dar pot apărea și în cazul administrării intravenoase . Toxicitatea gastrointestinală poate fi debilitantă, necesitând întreruperea administrării medicamentului . Dozele recomandate de azitromicină și claritromicină sunt mult mai puțin susceptibile de a provoca aceste reacții adverse.

Administrarea de talitromicină a fost asociată cu dificultăți de acomodare, rezultând vedere încețoșată. Pacienții au prezentat, de asemenea, diplopie în urma administrării acestui agent. Tratamentul cu talitromicină a dus, de asemenea, la dezvoltarea hepatitei severe și , ocazional , fatale . Prin urmare , toți pacienții care primesc acest agent trebuie avertizați cu privire la potențialele sale reacții adverse . iar medicamentul trebuie prescris numai în cazurile de pneumonie în care incidența Streptococcus *pneumoniae* rezistent la penicilină este mare. În aceste circumstanțe , acoperirea cu o fluorochinolonă gram-pozitivă poate fi preferabilă .

Macrolidele și ketolidele pot exacerba miastenia gravis și trebuie evitate la pacienții cu această boală. Macrolidele prelungesc intervalul QT , iar administrarea de eritromicină a fost rareori asociată cu tahicardie ventriculară .

Sistemul citocromului P450 3A4 metabolizează acești agenți, ceea ce poate provoca o creștere a nivelului sanguin al altor medicamente metabolizate de acest sistem, inclusiv multe statine , benzodiazepine cu acțiune scurtă , cum ar fi midazolam, cisapridă, ritonavir și tacrolimus .

17 ----- ------.

Formele de stearat , etilsuccinat și estolat ale eritromicinei se absorb destul de bine pe stomacul gol, atingând concentrațiile

sanguine maxime la 3 ore după administrare.

PUNCTE CHEIE

Despre chimia, mecanismul de acțiune și toxicitatea macrolidelor

1. Structură inelară lactonică complexă cu 14 până la 15 membri.
2. Acestea inhibă sinteza proteinelor dependente de ARN, legându-se de subunitatea ribozomală 50S; talitromicina se leagă cu o afinitate mai mare, legându-se de două situsuri în loc de unul singur.
3. Pot fi bacteriostatice sau letale.
4. Iritația gastrointestinală, în special în cazul eritromicinei, este principala toxicitate.
5. Pot apărea reacții de hipersensibilitate.
6. Pierderea tranzitorie a auzului la doze mari, în special la persoanele în vârstă.
7. Talitromicina poate provoca vedere încețoșată și vedere dublă. De asemenea, poate duce la hepatită fatală.
8. Poate exacerba miastenia gravis.
9. Interval QT prelungit; uneori produce tahicardie ventriculară.
10. Metabolizate de sistemul citocromului P450 3A4; acestea cresc concentrațiile sanguine ale altor medicamente metabolizate de acest sistem.

Aportul. Claritromicina, azitromicina și talitromicina se absorb mai bine pe cale orală decât eritromicina, rezultând concentrații maxime în decurs de 1 oră. Eritromicina și azitromicina trebuie administrate pe stomacul gol . Dacă costul nu este o problemă majoră, absorbția mai bună și incidența mai mică a toxicității gastrointestinale fac ca acești trei agenți mai noi să fie preferabili eritromicinei în aproape toate cazurile (Tabelul 1.11).

Ficatul metabolizează și elimină aproape toate macrolidele și ketolidele. Azitromicina nu este metabolizată și este excretată nemodificată în bilă. Procente mici din aceste medicamente sunt, de asemenea, excretate în urină. Acești agenți sunt distribuiți pe scară largă în țesuturi, atingând concentrații sanguine de multe ori mai mari decât concentrația sanguină maximă în aproape toate zonele corpului , inclusiv în prostată și urechea medie . S - a demonstrat că nivelurile de claritromicină din lichidul urechii medii sunt de aproape 10 ori mai mari decât nivelurile sanguine . Concentrațiile de azitromicină din țesuturi depășesc nivelurile sanguine cu un factor de 10 până la 200, iar timpul mediu de înjumătățire tisulară este de 2 până la 4 zile. S-a estimat că nivelurile terapeutice de azitromicină persistă timp de 5 zile după finalizarea unui tratament de 5 zile . Cu excepția eritromicinei administrate intravenos , acești agenți nu ating niveluri semnificative în lichidul cefalorahidian .

SPECTRUL DE ACTIVITATE ȘI RECOMANDĂRI TRATAMENT

Macrolidele prezintă o activitate excelentă împotriva majorității microorganismelor Gram-pozitive și a unor bacterii Gram - negative. Eritromicina poate fi bacteriostatică sau bactericidă. Activitatea letală crește atunci când concentrațiile de antibiotice sunt mari, iar bacteriile se dezvoltă rapid.

Aceste medicamente sunt recomandate pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate (vezi - Capitolul 4). Cu toate acestea, rezistența **Fixitis pneumoniae ** la macrolide a crescut constant, iar ratele actuale variază între 10 % și 15%. Rezistența este cel mai probabilă la tulpinile moderat rezistente la penicilină (40% rezistente la macrolide) și la tulpinile extrem de rezistente la penicilină (60% rezistente la macrolide). **Fixitis pneumoniae * multirezistentă* poate fi tratată cu talitromicină datorită situsurilor multiple de legare ribozomale ale agentului .

În aproape toate țările, inclusiv în Statele Unite, 95% din cazurile de **Fixitis pyogenes** sunt sensibile la macrolide. Cu toate acestea , în Japonia, unde macrolidele sunt utilizate în mod obișnuit, 60% sunt rezistente. Deoarece * Fixitis *aureus** poate dezvolta rezistență după o singură mutație, macrolidele nu sunt în general recomandate pentru tratamentul acesteia. Macrolidele și ketolidele sunt eficiente împotriva florei orale, inclusiv anaerobilor , dar nu acoperă anaerobul intestinal **Bacillus fragilis **. Macrolidele sunt, de asemenea, tratamentul de elecție pentru **Legionella pneumophila **, talitromicina, azitromicina și claritromicina fiind mai puternice decât eritromicina.

Macrolidele sunt principalele antibiotice utilizate pentru tratarea celor doi agenți patogeni principali asociați cu pneumonia atipică: *Mycoplasma pneumoniae* și *Chlamydophila pneumoniae* (vezi Capitolul 4). Talitromicina este, de asemenea , aprobată pentru sinuzita bacteriană acută. În multe cazuri , eritromicinele pot fi utilizate ca *alternativă* la penicilină la pacienții alergici la penicilină.

Claritromicina este unul dintre principalele antibiotice utilizate pentru tratarea infecțiilor micobacteriene atipice , în special a infecției micobacteriene complexe (IMC) . Azitromicina, în combinație cu alte antibiotice , este, de asemenea, recomandată pentru tratarea infecției micobacteriene avansate (MAI) complexe și poate fi utilizată singură pentru profilaxia MAI la pacienții infectați cu HIV cu număr de celule CD4 sub 100 celule /ml.

În combinație cu terapia antiacidă , schemele terapeutice eficiente pentru tratarea ulcerului peptic cauzat de *Helicobacter pylori* includ azitromicină sau blaritromicină combinate cu săruri de bismut și amoxicilină, metronidazol sau tetraciclină. O singură doză de azitromicină (1 g) tratează eficient șancrele, precum și uretrita și cervicita

cauzate de *Chlamydia trachomatis* . O terapie cu doză unică vindecă uretrita cauzată de *Ureaplasma urealyticum* la bărbați.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește spectrul și indicațiile terapeutice ale macrolidelor și ketolidelor

1. Acoperire Gram-pozitivă, pe lângă anaerobii orali.
2. Recomandat pentru tratamentul pneumoniei dobândite în comunitate.
3. Utilizarea tot mai mare a macrolidelor selectează tulpini rezistente de *Streptococcus pyogenes* și *S. pneumoniae* . *Adesea, tulpinile de S. pneumoniae* rezistente la penicilină sunt, de asemenea, rezistente la macrolide.
4. Talitromicina este eficientă împotriva *S. pneumoniae multirezistent la medicamente* .
5. Recomandat pentru tratamentul *Legionella pneumophila.*
6. Recomandat pentru *Mycoplasma , Ureaplasma* și *Chlamydia* .
7. Claritromicina și azitromicina pot fi utilizate pentru tratamentul infecției *cu Helicobacter pylori.*
8. Claritromicina este medicamentul principal pentru tratamentul infecției cu *Mycobacterium avium intracellulare* (MAI), iar azitromicina este utilă pentru profilaxia MAI la pacienții cu HIV cu număr scăzut de celule CD4.

Clindamicină

CHIMIE ȘI MECANISM DE ACȚIUNE

Deși clindamicina este diferită din punct de vedere structural de eritromicină , multe dintre caracteristicile sale biologice sunt similare . Clindamicina constă dintr-un aminoacid legat de un aminozahar și este derivată prin modificarea lincomicinei. Se leagă de același situs de legare ribozomal 50S utilizat de - macrolide , blocând sinteza proteinelor bacteriene .

TOXICITATE

Diareea este principala problemă observată la 20% dintre pacienții care iau clindamicină (Tabelul 1.10). Incidența este mai mare în cazul administrării orale. La până la jumătate dintre pacienții afectați, cauza diareei este [neclară - posibil „ ac lo ooliLic nrcm **acó lino** ATíTARMIVMA **"].**
Este vorba de o formă de infecție cutanată cauzată de o creștere excesivă a bacteriilor anaerobe *C. difficile* (vezi Capitolul 8).

FARMACOCINETICĂ

Clindamicina se absoarbe bine pe cale orală; cu toate acestea , medicamentul poate fi administrat și intravenos , iar această cale atinge concentrații sanguine maxime mai mari . Clindamicina penetrează aproape toate țesuturile, dar nu ajunge în lichidul cefalorahidian . Clindamicina este metabolizată în principal în ficat și excretată în bilă. Concentrațiile terapeutice de clindamicină persistă în fecale timp de 5 zile sau mai mult după întreruperea tratamentului cu antibiotic, iar reducerea florei sensibile la clindamicină persistă până la 14 zile. Un procent mic de metaboliți ai clindamicinei sunt, de asemenea, excretați în urină.

SPECTRUL ANTIMICROBIAN ȘI RECOMANDĂRI TRATAMENT

Clindamicina are o activitate similară cu eritromicina împotriva streptococilor și stafilococilor (Figura 1.5). Adesea, *S. pneumoniae* moderat rezistent la penicilină este sensibil la clindamicină. La pacienții alergici la penicilină, clindamicina este o opțiune rezonabilă pentru faringita cu S. *pyogenes* . Deoarece activitatea sa împotriva H. *influenzae* este limitată , nu *este* recomandată . clindamicină pentru tratamentul otitei medii .

Clindamicina se distinge de macrolide prin activitatea sa excelentă împotriva aproape tuturor bacteriilor anaerobe. Este utilizată eficient în combinație cu aminoglicozide, aztreonam sau cefalosporine de a treia generație pentru a trata efuziunile fecale ale peritoneului. Cu toate acestea, alte scheme terapeutice, mai puțin toxice, s-au dovedit la fel de eficiente . Clindamicina în combinație cu o cefalosporină de primă generație poate fi utilizată pentru a bloca producția de toxine în celulita severă și fasciita necrozantă cauzată de MSSA sau S. pyogenes . De asemenea, *este eficientă* pentru tratamentul infecțiilor pulmonare și pleurale anaerobe . Clindamicina are, de asemenea, o *activitate* semnificativă împotriva *Toxoplasma gondii* și este recomandată ca terapie alternativă pentru pacienții alergici la sulfonamide.

Tetracicline

CHIMIE ȘI MECANISM DE ACȚIUNE

Tetraciclinele sunt alcătuite din patru inele cu 6 membri , cu substituții la pozițiile 4, 5, 6 și 7 care modifică...

PUNCTE CHEIE

Despre clindamicină

1. Se leagă de situsul de legare ribozomal 50S utilizat de macrolide.
2. Diareea este un efect secundar frecvent; în jumătate din cazuri, se găsește toxina *Clostridium difficile* .
3. Colita pseudomembranoasă poate duce la megacolon toxic și deces. Dacă se detectează toxina *C. difficile* , administrarea de clindamicină trebuie întreruptă.
4. Activ împotriva aproape tuturor microorganismelor gram-pozitive, inclusiv MSSA; acoperă multe *Streptococcus pneumoniae* rezistente la penicilină , dar nu este o terapie de primă linie.
5. Acoperire anaerobă excelentă, inclusiv *Bacteroides fragilis.*
6. Folosit pentru a reduce producția de toxine de către *S.*

pyogenes și *Staphylococcus aureus.*

7. Utilizat pentru tratarea abceselor pulmonare anaerobe și a toxoplasmozei la pacienții alergici la sulfonamide.

Farmacocinetica mai multor preparate este modificată; cu toate acestea, cu excepția tigeciclinei , aceste modificări nu afectează spectrul antimicrobian. Tetraciclinele pătrund în bacteriile Gram-negative prin difuzie pasivă prin porine . Acestea se leagă de subunitatea ribozomală 30S și blochează legarea ARNt la complexul ARNm ribozomal. Această blocadă inhibă în principal sinteza proteinelor la bacterii , dar într -o măsură mai mică , afectează și sinteza proteinelor în celulele mamiferelor, în special în mitocondrii. Inhibarea sintezei proteinelor la bacterii oprește creșterea bacteriană , dar nu ucide bacteria . Prin urmare , tetraciclina este considerată un agent bacteriostatic .

TOXICITATE

de fotosensibilitate , care includ o erupție roșie pe zonele expuse la soare (Tabelul 1.10) . Reacțiile de hipersensibilitate sunt mai puțin frecvente decât în cazul penicilinelor, dar apar . Tetraciclinele interferează cu formarea smalțului și , la copii, provoacă frecvent decolorarea permanentă a dinților . Prin urmare, acești agenți nu sunt recomandați copiilor cu vârsta de 8 ani și mai mici sau femeilor însărcinate . Deoarece tetraciclinele inhibă sinteza proteinelor , acestea cresc azotemia la pacienții cu insuficiență renală. Minociclina poate provoca amețeli , iar acest efect secundar i-a limitat utilizarea. Un alt efect secundar neurologic rar este hipertensiunea intracraniană benignă (pseudotumor cerebral).

FARMACOCINETICĂ

Tetraciclina este absorbită destul de bine (70 până la 80%) din tractul gastrointestinal (vezi tabelul 1.11). Alimentele interferează cu absorbția sa. Doxiciclina este absorbită aproape complet din tractul gastrointestinal. Antiacidele care conțin calciu sau magneziu, laptele sau multivitaminele interferează semnificativ cu absorbția tuturor preparatelor de tetraciclină, iar administrarea concomitentă a acestor produse trebuie evitată. Tigeciclina poate fi administrată numai intravenos. Tetraciclina este eliminată în principal prin rinichi; alți agenți , inclusiv doxiciclina și tigeciclina , sunt eliminați în principal prin ficat.

SPECTRUL ANTIMICROBIAN ȘI RECOMANDĂRI TRATAMENT

Tetraciclinele pot inhiba creșterea unui spectru larg de bacterii (Tabelul 1.13 , Figura 1.5). Cu toate acestea , pentru majoritatea agenților patogeni comuni, alți agenți sunt mai eficienți. În urină se obțin concentrații mari de tetraciclină , iar acest agent poate fi utilizat pentru infecțiile tractului urinar necomplicate . Doxiciclina combinată cu gentamicina este tratamentul de elecție pentru bruceloză.

Tetraciclinele sunt, de asemenea, recomandate pentru tratamentul bolii Lyme *(Borrelia burgdorferi) și* al infecțiilor cu chlamidie (inclusiv pneumonia chlamidială , *psitacoza ,* epididimita, uretrita și infecțiile endocervicale). Tetraciclinele sunt tratamentul de elecție pentru infecțiile rahitiste (inclusiv febra montană, ehrlichioza, febra Q și febra tifoidă). De asemenea , sunt administrate frecvent în combinație cu alte antibiotice pentru tratamentul bolii inflamatorii pelvine.

Cel mai recent membru al acestei familii , tigeciclina, a fost derivat din minociclină. Tigeciclina are un spectru de activitate mai larg.

PUNCTE CHEIE

Despre tetracicline

1. Se leagă de subunitatea ribozomală 30S, blocând legarea ARNt și inhibând sinteza proteinelor . Sunt bacteriostatice

Cuadro 1.13. Microorganismos que pueden ser susceptibles a las tetraciclinas

Tetra, doxi y minociclina	Tigeciclina
Vibrio spp.	*Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA)
Mycobacterium marinum	*S. aureus* medianamente resistente a la vancomicina (VISA)
Borrelia burgdorferi	Enterococos resistentes a la vancomicina (VRE)
Leptospira	*S. pneumoniae* resistente a la penicilina
Chlamydia spp.	*Acinetobacter baumannii*
Rickettsia spp.	*Stenotrophomonas maltophilia*
Brucella	Enterobacterias, incluidas las que tienen un espectro extendido de fi-lactamasas
	Bacteroides fragilis
	Clostridium perfringens y *difficile*

împotriva aproape tuturor bacteriilor Gram-pozitive și Gram-negative.

2. Toxicitățile includ fotosensibilitate, interferență cu formarea smalțului dentar la copii, disconfort gastrointestinal, modificări ale grăsimii hepatice, exacerbarea azotemiei, vertij (minociclină) și pseudotumor cerebral.
3. Tetraciclina poate fi utilizată pentru infecțiile urinare necomplicate.
4. Recomandat pentru bruceloză, boala Lyme , chlamydia și rahitism.
5. Recomandat, în combinație cu alte antibiotice , pentru bolile inflamatorii pelvine.
6. Absorbția orală este blocată de antiacidele care conțin calciu și magneziu, de lapte și de multivitamine.
7. Tigeciclina a îmbunătățit acțiunea atât împotriva bacteriilor Gram-pozitive, cât și a celor Gram-negative, cu excepția *Pseudomonas aeruginosa* și *Proteus* . Este aprobată pentru infecții complicate intraabdominale și ale țesuturilor moi.

De asemenea, prezintă o activitate îmbunătățită împotriva multor bacterii Gram-negative rezistente dobândite în spital , dar nu acoperă eficient *speciile de *Pseudomonas aeruginosa* * sau * *Proteus* * . *Tigeciclina* este aprobată pentru infecțiile intraabdominale și ale țesuturilor moi .

Cloramfenicol

CHIMIE ȘI MECANISME DE ACTIUNE

Cloramfenicolul este alcătuit dintr-o grupare nitro pe un inel benzenic și un lanț lateral cu cinci atomi de carbon . Cloramfenicolul folosește un mecanism dependent de energie pentru a pătrunde în bacterii și, odată intrat în celulă , se leagă de subunitatea 50S, mai lungă, a ribozomului 70S , blocând legarea ARNt. Acesta inhibă sinteza proteinelor bacteriene , făcându-l bacteriostatic pentru aproape toate bacteriile; cu toate acestea, cloramfenicolul este letal pentru * *H. influenzae* * , * *S. pneumoniae* * și * *S. meningitidis* *.

TOXICITATE

Este probabil ca, ca urmare a acestei legări la ribozomii mitocondriali umani, acest agent să prezinte o toxicitate semnificativă asupra măduvei osoase (vezi Tabelul 1.10) . Se observă două forme. Prima formă este dependentă de doză și este de obicei observată la pacienții care primesc zilnic 4 sau mai mulți mcg de cloramfenicol . Numărul de reticulocite

Numărul de leucocite scade și se dezvoltă anemia legată de nivelurile crescute de fier din sânge . Leucopenia și trombocitopenia sunt, de asemenea, frecvente . Aceste modificări se inversează la întreruperea tratamentului cu antibioticul . A doua formă de toxicitate a măduvei osoase, anemia aplastică ireversibilă , este rară , dar de obicei fatală. Această complicație poate apărea la săptămâni sau luni după întreruperea tratamentului cu antibiotic . Orice pacient care primește cloramfenicol necesită monitorizarea de două ori pe săptămână a hemoleucogramei periferice. Dacă numărul de leucocite scade sub 2500 / mm^3 · administrarea medicamentului trebuie întreruptă .

Din cauza incidenței mult mai mari a anemiei aplastice idiosincratice asociate cu administrarea orală în comparație cu administrarea intravenoasă, preparatele orale de cloramfenicol nu mai sunt disponibile în Statele Unite . Medicamentul este bine absorbit , iar nivelurile sanguine terapeutice pot fi atinse pe cale orală (Tabelul 1.11). Cloramfenicolul este metabolizat de ficat. Acesta difuzează bine în țesuturi și traversează bariera hematoencefalică atât în meningele neinflamate , cât și în cele inflamate . Este disponibil un test de sânge , iar nivelurile sanguine trebuie monitorizate la pacienții cu insuficiență hepatică, menținând - concentrația sanguină între 10 și 25 pg/ml.

SPECTRUL ANTIMICROBIAN ȘI RECOMANDĂRI TRATAMENT

Cloramfenicolul are o activitate excelentă împotriva aproape tuturor microorganismelor Gram-pozitive, cu excepția enterococilor și * *E. aureus* * , precum și a multor agenți patogeni (Figura T.5).

PUNCTE CHEIE

Despre cloramfenicol

1. Se leagă de subunitatea 50S a ribozomului, blocând sinteza proteinelor; este bacteriostatic.
2. Anemia aplastică idiosincratică a limitat utilizarea cloramfenicolului; supresia măduvei osoase legată de doză este o altă preocupare .
3. Spectru larg de activitate, incluzând *Salmonella, Brucella , Bordetella ,* anaerobi, *Rickettsia , Chlamydia, Mycoplasma* și spirochete.
4. Poate fi utilizat ca terapie alternativă la pacienții alergici la penicilină. Cloramfenicolul este, de asemenea, foarte activ împotriva bacteriilor , spirochetelor, precum și a Kyateusiei *, Chlamydiae și* micoplasmelor .

Din cauza toxicității sale asupra măduvei spinării , cloramfenicolul nu este considerat un tratament de primă linie pentru nicio infecție. Există alternative mai puțin toxice pentru fiecare indicație. La pacienții alergici la penicilină, cloramfenicolul poate fi utilizat pentru meningita bacteriană . Cloramfenicolul poate fi, de asemenea, utilizat ca terapie

alternativă pentru abcese cerebrale, *Candida perfringens* , *psitacoză,* infecții rahitiste , inclusiv febra montană, *Vibrio vuvus* și febra tifoidă .

Chinolone

Tabelele 1.14 și 1.15, împreună cu Figura 1.5, prezintă pe scurt caracteristicile antibioticelor chinolonice .

STRUCTURA CHIMICĂ ȘI MECANISMELE DE ACȚIUNE

Toate chinolonele conțin două inele cu 6 membri (vezi Figura 1.7) cu un azot la poziția 1, o grupare carbonil la poziția 4 și o grupare carboxil legată de atomul de carbon la poziția 3. Potența chinolonelor este mult sporită prin adăugarea de fluor la poziția 6 , iar activitatea gram - negativă este sporită prin adăugarea unui inel piperazinici care conține un azot la poziția 7.

Chinolonele inhibă două enzime esențiale pentru sinteza ADN-ului: ADN giraza, care este importantă pentru reglarea răsucirilor superelicoidale ale ADN-ului bacterian, și topoizomeraza IV, care este responsabilă de segregarea ADN-ului nou format în celulele fiice. Pierderea acestor activități blochează sinteza ADN-ului și are ca rezultat...

PUNCTE CHEIE

Despre chimia, mecanismul de acțiune și toxicitatea chinolonelor

1. Acestea inhibă ADN-giraza bacteriană (importantă pentru înfășurarea ADN-ului) și topoizomeraza (necesară pentru segregarea ADN-ului în celulele fiice). Este rapid letală, cu moarte dependentă de concentrație.

2. Principalele sale efecte secundare sunt

a) greață și anorexie

b) reacții alergice (mai frecvente cu gemifloxacină; mai puțin frecvente cu alte chinolone).

c) Artropatie și tendinită. Poate deteriora cartilajul. Nu este recomandat în mod obișnuit copiilor.

d) Gatifloxacina poate provoca hipo- sau hiperglicemie.

e) Moxifloxacina prelungește intervalul QT.

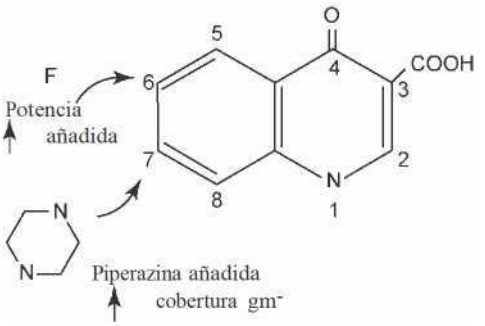


Figura 1.7. Structura de bază a chinolonelor.

Rezultatul este moartea rapidă a bacteriilor. Moartea depinde de concentrație.

TOXICITATE

Cele mai frecvente efecte secundare sunt anorexia ușoară, greața , vărsăturile și disconfortul abdominal (Tabelul 1.10). Chinolonele pot duce la artropatie, din cauza deteriorării cartilajului, și tendinită. Deși mai puțin frecventă, această complicație poate fi invalidantă , dar de obicei se rezolvă la săptămâni sau luni după întreruperea chinolonei. Din cauza îngrijorărilor legate de deteriorarea cartilajului la copii, administrarea de rutină a chinolonelor la pacienții pediatrici nu este recomandată . Administrarea de gatifloxacină poate fi asociată cu o disreglare severă a homeostaziei glucozei și poate duce la hipo- sau hiperglicemie . Fluorochinolonele sunt asociate cu o întârziere dependentă de concentrație a repolarizării cardiace , ducând la prelungirea intervalului QT , o afecțiune care poate predispune la tahicardie ventriculară. În combinație cu alți agenți care afectează repolarizarea , moxifloxacina a fost uneori asociată cu aritmii cardiace care pun viața în pericol .

FARMACOCINETICĂ

Chinolonele se absorb ușor pe cale orală , dar pot fi administrate intravenos. Ciprofloxacina , levofloxacina și gatifloxacina sunt eliminate în principal prin rinichi. De asemenea, ficatul metabolizează parțial moxifloxacina și metabolizează în principal gemifloxacina . Toate chinolonele prezintă o penetrare tisulară similară, concentrându-se în țesutul prostatic, fecale , bilă și țesutul pulmonar. Aceste medicamente tind să se concentreze la niveluri foarte ridicate în macrofage și neutrofile .

SPECTRUL DE ACTIVITATE ȘI RECOMANDĂRI

TRATAMENT

Ciprofloxacină: Ciprofloxacina este cea mai puternică chinolonă împotriva *P. aeruginosa* (Tabelul 1.15, Figura 1.5).

Drept urmare

Tabelul 1.14. Chinolone, linezolid, quinupristină/dalfopristină, daptomicină, metronidazol și sulfonamide: timp de înjumătățire, doză, doză renală, cost și spectru

Antibiotic	Viața medie (h)	Doza	Doza pentru eliminarea redusă a creatininei (ml/min)	Cost [pentru]	Spectru
Ciprofloxacină	4	250 până la 750 mg PO c/12 h 200 până la 400 mg	10 până la 50: aprox./18 ore <10: c/24 h	CP: $$$ IV: $ a $$	Moderat de mare
Levofloxacină	6 până la 8	500 mg po sau intravenos c/24 h	10 până la 50: 250 mg c/24 h <10: 250 mg c/48 h	Comanda de comandă: $$$ IV: $	Lat
Gatifloxacină	6 până la 8	400 mg PO sau IV c/24 h	10 până la 50: 200 mg c/24 h <10: 200 mg c/24 h	Comanda de comandă: $$ IV: $	Foarte amplu
Moxifloxacină	6 până la 8	400 mg oral la fiecare 24 de ore	Nu este necesară nicio modificare	Comanda de comandă: $$ IV: $	Foarte spațios
Gemifloxacină	7	320 mg oral la fiecare 24 de ore	10 până la 50: 160 mg la fiecare 24 de ore <10: 160 mg la fiecare 24	(b(b(h(h(h) $$$$$	Larg
Linezolid	5	600 mg po sau intravenos la fiecare 12 ore	Nu este necesară nicio modificare	Comanda de comandă: $$$$$ IV: $$$$	Îngust
Quinupristină/dalfopristină	1,5	7,5 mg/kg intravenos la fiecare 8 până la 12 ore	Nu este necesară nicio modificare	(b(b(h(h(h) $$$$$	Îngust
Daptomicină	8 până la 9	4 mg/kg intravenos la fiecare 24 de ore (infecție a țesuturilor moi) 6 mg/kg intravenos la fiecare 24 de ore (*bacteriemie cu Staphylococcus aureus)*	<30: la fiecare 48 de ore	De la $$$$ la $$$$$	Îngust
Metronidazol	6 până la 14	500 mg oral la fiecare 8 ore 500 mg până la 1 g PO la fiecare 12 ore 15 mg/kg urmată de 7,5 mg/kg intravenos la fiecare 6 ore	Nu este necesară nicio modificare. În insuficiența hepatică severă, jumătate din doză	$	Îngust
Sulfisoxazol		1 până la 2 g PO la fiecare 6 ore	10 până la 50: 1 g c/8a 12 ore <10: 1 gc/12 timp de 24 h	$	Moderat amplu
Sulfadiazină		0,5 până la 1,5 g PO c/4 timp de 6 ore	10 până la 50: 0,5 până la 1,5 gc/8 până la 12 h <10: 0,5 până la 1,5 gc/12 până la	$$	Moderat amplu
Trimetoprim-sulfametoxazol		2 4 comprimate c/24 h 1 până la 2 DS PO c/24 h Trimetoprim: 3 la 5 mg/kg intravenos cu 6 secundă timp de 12 ore	Înjumătățiți doza orală și reduceți doza intravenoasă la 10 până la 50: 3 până la 5 mg/kg c/12 timp de 24 h <10: Nu administrați	$	Moderat amplu

[la] Preparate intravenoase (cost zilnic în dolari): $ = 20 până la 70; $$ = 71 până la 110; $$$ = 111 până la 150; $$$$ = 150 până la 200; $$$$$ > 200; Preparate orale (costul în dolari al unui tratament de 10 zile): $ = 10 până la 50; $$ = 51 până la 100; $$$ = 101 până la 140; $$$$ = 141 până la 180; $$$$$ > 180.

Tabelul 1.15. Microorganisme care pot fi sensibile la chinolone

Ciprofloxacină	Levofloxacină, gemifloxacină, gatifl sau xacin, moxifloxacină
Pseudomonas aeruginosa	La fel ca ciprofloxacina, plus:
Escherichia coli	*Stafilococul auriu*
Enterobacter cloacae	*Streptococcus pneumoniae*
Proteus spp.	Sensibili la meticilină
Providencia	*Enterococcus* sensibil la vancomicina
Salmonella , inclusiv *S. typhi,*	*S. pyogenes*
Shigella spp., *Yersinia* spp.,	Gatifloxacino și moxifloxacino: anaerobios
Campylobacter spp.	
Bacillus anthracis	
Mycoplasma pneumoniae Chlamydia spp.	
Ureaplasma urealyticum	
Bartonella henselae	
Neisseria gonorrhoeae	

Cu un spectru excelent de activitate împotriva bacteriilor Gram-negative, ciprofloxacina este unul dintre principalele antibiotice recomandate pentru tratamentul infecțiilor tractului urinar . Este concentrată în prostată și este recomandată pentru tratamentul prostatitei. Pentru uretra gonococică, este o alternativă utilă la ceftriaxonă . Ciprofloxacina a fost utilizată eficient pentru infecțiile tractului urinar , care sunt cel mai frecvent cauzate de E. coli *și* Shigella *enterotoxicus* . Este medicamentul de elecție pentru *Salmonella typhi (* febra tifoidă) și este, de asemenea, recomandat pentru tratamentul gastroenteritei cu Salmonella atunci când este necesară terapia cu antibiotice . Ciprofloxacina este tratamentul recomandat *pentru* boala zgârieturii de pisică cauzată de Bartonella *henselae* .

Levofloxacina, moxifloxacina, gatifloxacina și gemifloxacina : toți acești agenți prezintă o acoperire Gram-pozitivă îmbunătățită (Tabelul 1.15, Figura 1.5) și au fost recomandați ca tratamente de primă linie pentru pneumonia dobândită în comunitate la adulții sănătoși care nu necesită spitalizare. Cu excepția gemifloxacinei , acești agenți pot fi utilizați și pentru infecțiile țesuturilor moi , unde se suspectează o combinație de microorganisme Gram -pozitive și Gram - negative . Având în vedere profilurile de toxicitate mai slabe ale acestor trei agenți mai noi (moxifloxacina, gatifloxacina și gemifloxacina), levofloxacina poate fi fluorochinolona de elecție pentru astfel de infecții. Gatifloxacina și moxifloxacina prezintă o activitate *in vitro* moderată împotriva anaerobilor și pot fi luate în considerare pentru tratamentul infecțiilor mixte despre care se crede că includ anaerobi. Indicațiile exacte pentru acești agenți sunt în curs de dezvoltare. Teama de selectare a agenților patogeni rezistenți a dus la utilizarea lor restricționată în unele spitale.

Oxazolidone (linezolid)

CHIMIE ȘI MECANISM DE ACȚIUNE

Oxazolidonele au o structură ciclică unică, constând dintr-un inel cu 5 membri care conține un atom de oxigen și un atom de azot. Atomul de azot este conectat la un inel cu 6 membri , iar fiecare compus specific are lanțuri laterale atașate ambelor inele în pozițiile A și B (Figura 1.8). Acești agenți se leagă de ribozomul 50S într-un situs similar cu cel utilizat de cloramfenicol. Cu toate acestea,

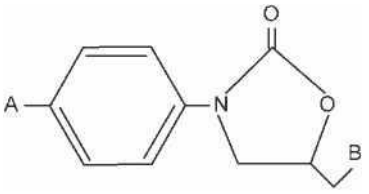


Figura 1.8. Structura de bază a oxazolidonelor.

PUNCTE CHEIE

Referitor la anumite chinolone

1. Ciprofloxacină:

a) Acoperă excelent *Pseudomonas.* De asemenea, acoperă multe alte microorganisme Gram-negative, inclusiv E. *coli , Salmonella , Shigella , Neisseria și Legionella.*

b) Elimină *Mycoplasma , Chlamydia* și *Ureaplasma.*

c) Recomandat pentru infecții ale tractului urinar și prostatită, uretrita gonococică, diareea călătorului, febra tifoidă și gastroenterita *cu Salmonella ;* utilizat pentru boala zgârieturii de pisică.

2. Levofloxacină, gatifloxacină, moxifloxacină, gemifloxacină

a) Activitate mai mare împotriva *Streptococcus pneumoniae,* acoperă tulpinile cu rezistență ridicată la penicilină.

b) De asemenea, acoperă și *S. aureus* sensibil la meticilină .

c) Recomandat pentru pneumonia dobândită în comunitate (se preferă levofloxacina).

d) Levofloxacina, gatifloxacina și moxifloxacina sunt recomandate pentru infecțiile cutanate mixte.

e) Gatifloxacina și moxifloxacina au un înveliș care protejează împotriva anaerobilor.

f) Gatifloxacina și moxifloxacina sunt recomandate pentru infecțiile cutanate mixte.

Spre deosebire de acesta , ele nu inhibă legarea ARNt; în schimb, blochează inițierea sintezei proteinelor prin împiedicarea subunității 30S să formeze complexul de inițiere 70S . Oxazolidonele sunt bacteriostatice împotriva stafilococilor și enterococilor .

TOXICITATE

Linezolid este singurul agent din această clasă aprobat pentru utilizare . Trombocitopenia reversibilă a fost raportată în cazul terapiei prelungite , iar monitorizarea numărului de trombocite este recomandată la pacienții care primesc linezolid timp de două sau mai multe săptămâni . De asemenea , au fost raportate leucopenie și valori crescute ale enzimelor hepatice. Deoarece acest agent este un inhibitor slab de MAO , s-a raportat hipertensiune arterială la ingestia unor cantități mari de tiramină. Pseudoefedrina și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei trebuie prescriși cu precauție .

FARMACOCINETICĂ

Linezolid se absoarbe bine pe cale orală , iar concentrațiile plasmatice maxime sunt atinse în 1 până la 2 ore . Alimentele încetinesc absorbția, dar nu reduc concentrațiile maxime.

Puncte CLAVĂ

Despre linezolid

1. La fel ca cloramfenicolul, se leagă de subunitatea ribozomală 50S; inhibă inițierea sintezei proteinelor .

2. Trombocitopenia este frecventă la tratamente care depășesc două săptămâni; inhibitor de monoaminooxidază; evitați tiramina, pseudoefedrana, inhibitorii recaptării serotoninei.

3. Activitate strict Gram-pozitivă; activitate bacteriostatică împotriva enterococilor rezistenți la vancomicină (ERV) și *a Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină . De asemenea, are activitate împotriva *Streptococcus - pneumoniae* rezistent la penicilină .

4. Recomandat pentru tratamentul VRE.

Este disponibilă o formă intravenoasă de administrare. Linezolina are o penetrare excelentă în toate spațiile tisulare , inclusiv în lichidul cefalorahidian . Medicamentul este metabolizat parțial de către ficat și excretat în urină.

ACTIVITATE ANTIMICROBIANĂ ȘI RECOMANDĂRI TRATAMENT

LINEZOLID

prezi

ntă activitate numai împotriva microorganismelor **menționate** ANTERIOR

pozitive . Are activitate bacteriostatică *împotriva* Enterococcus *raecium și a Enterococcus raecium rezistent* la

Vancomicină (ERV). Acest agent este activ și împotriva MSSA și MRSA și are activitate împotriva *S. pneumoniae* rezistentă la penicilină . Linezolid este recomandat în principal pentru tratamentul ERV .

Streptograminele

STRUCTURA CHIMICĂ ȘI MECANISMUL DE ACȚIUNE

Streptograminele aparțin familiei macrolidelor . Acestea sunt derivate din pristinamicină . Quinupristina este o peptidă derivată din pristinamicina IA, iar dalfopristina este derivată din pristinamicina IIB. O combinație 30:70 de quinupristină:dalfopristină prezintă activitate sinergică. Acești doi agenți inhibă sinteza proteinelor bacteriene prin legarea la ribozomul bacterian 50S. Quinupristina inhibă alungirea lanțului peptidic , iar dalfopristina interferează cu activitatea peptiditransferazei .

TOXICITATE

Mialgia și artralgia sunt cele mai frecvente și grave reacții adverse și pot necesita întreruperea administrării medicamentului (Tabelul 1.10). Administrarea acestuia a fost, de asemenea, asociată cu hiperbilirubinemie.

PUNCTE CHEIE

Despre quinupristină/dalfopristină

1. O combinație de doi derivați de pristinamicină: quinupristină și dalfopristină. Împreună, blochează sinergic sinteza proteinelor. Ambele se leagă de subunitatea ribozomală 50S.
2. Durerile musculare și articulare pot forța întreruperea administrării medicamentului. De asemenea, pot apărea greață, vărsături și diaree.
3. Spectrul de activitate: acoperă în principal bacteriile Gram-pozitive. Activ împotriva enterococilor rezistenți la vancomicină (ERV) și *a Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină .
4. Recomandat pentru tratamentul VRE.

FARMACOCINETICĂ

Streptograminele se administrează intravenos și sunt metabolizate în principal în ficat (Tabelul 1-I4).

ACTIVITATEA ȘI INDICAȚIILE ANTIMICROBIENE TRATAMENT

Quinupristina /dalfopristina este activă în principal împotriva microorganismelor Gram-pozitive (Figura 5.1). S -a dovedit a fi eficientă în tratamentul encefalopatiei vaginale virale (ERV) și a stafilococului cu steatosomier (MRSA). Quinupristina /dalfopristina sau linezolid este tratamentul de elecție pentru ERV.

Daptomicină

STRUCTURA CHIMICĂ ȘI MECANISMUL DE ACȚIUNE

Daptomicina este o lipopeptidă ciclică lungă (CHNO, cu o greutate moleculară de 1620) derivată din ² *Streptomicină : roseosporus* . *Daptomicina* are un mecanism de acțiune distinct , diferit de cel al altor antibiotice. Se leagă de membranele bacteriene și provoacă o depolarizare rapidă a potențialului membranei . Ca urmare, sinteza proteinelor , ADN- ului și *ARN* -ului este inhibată. Acest antibiotic este letal și provoacă moartea celulară rapidă , dependentă de concentrație , dar nu are ca rezultat eliberarea sistemică a conținutului membranei celulare sau al peretelui celular. De asemenea, prezintă un efect post-antibiotic semnificativ. S- a observat sinergie cu aminoglicozide, antibiotice p-lactamice și rifampicină.

TOXICITATE

La mai puțin de 5% dintre pacienți au fost raportate dureri și slăbiciune musculară . Acest medicament este, de asemenea, asociat cu o creștere a creatin fosfokinazei (CPK; Tabelul 1.10). Nivelurile CPK ale pacientului trebuie monitorizate săptămânal , iar medicamentul trebuie întrerupt dacă CPK depășește 1000 și apar simptome de miopatie sau dacă CPK depășește 2000 în absența simptomelor . Alte medicamente asociate cu rabdomioliza, în special inhibitorii HMG-CoA reductazei (statine), nu trebuie administrate împreună cu daptomicină . Rareori , administrarea de daptomicină a dus la neuropatie legată de viteza scăzută de conducere nervoasă . Nervii periferici sau cranieni pot fi afectați. Pacienții pot prezenta parestezii sau paralizie Bell . Această toxicitate rară a fost observată și în studiile pe animale .

FARMACOCINETICĂ

Daptomicina se administrează intravenos , iar o doză de 4 mg/kg atinge concentrații sanguine maxime de 58 µg/ml (Tabelul 1.14). Daptomicina se leagă de proteine în proporție de 92% și este excretată prin rinichi . Capacitatea sa de a penetra diverse compartimente tisulare , inclusiv lichidul cefalorahidian , nu a fost studiată pe larg .

SPECTRUL DE ACTIVITATE ȘI RECOMANDĂRI TRATAMENT

Daptomicina ucide microorganismele aerobe și facultative Gram-pozitive, inclusiv *Enterococcus faecium* și *faecalis* (inclusiv VRE), *S. aureus* (inclusiv MRSA) , *S. epidermidis (inclusiv* tulpinile rezistente la meticilină) , S. pyogenes și *Corynebacterium* jeikeium (Figura *1.5*).

PUNCTE CHEIE

Despre daptomicină

1. Lipopeptidă ciclică lungă care se leagă de membranele bacteriene și le depolarizează.
2. Moarte rapid letală, dependentă de concentrație ; efect post-antibiotic.
3. Toxicitățile includ dureri musculare și slăbiciune legate de pierderea creatin-fosfokinazei; fără administrare concomitentă de statine. Mai puțin frecvente: neuropatie a nervilor periferici sau cranieni.
4. Elimină enterococii (inclusiv VRE), *Staphylococcus aureus* (inclusiv MRSA), *Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes* și corynebacteria.
5. Aprobat pentru tratamentul infecțiilor complicate ale pielii și țesuturilor moi, al bacteriemiei *cu S. aureus* (inclusiv MRSA) și al endocarditei cu funcție laterală dreaptă.
6. Este inactivat de surfactant; nu trebuie utilizat pentru tratarea pneumoniei. Aprobat pentru tratamentul

infecțiilor complicate ale pielii și țesuturilor moi cauzate de tulpini sensibile și pentru bacteriemie cauzată de **Taeremie** (inclusiv MRSA) și endocardită dreaptă . Nu este aprobat pentru VRE deoarece nu există date clinice suficiente . Daptomicina este inactivată de surfactant și nu trebuie utilizată pentru tratarea pneumoniei.

Metronidazol

STRUCTURA CHIMICĂ ȘI MECANISMUL DE ACȚIUNE

Metronidazolul este un nitroimidazol cu o greutate moleculară mică , care îi permite să difuzeze rapid în țesuturi. În interiorul unei bacterii, acest antibiotic acționează ca un acceptor de electroni și este redus rapid. Radicalii liberi rezultați sunt toxici pentru bacterie, provocând leziuni la ADN și la alte macromolecule. Metronidazolul are o activitate semnificativă împotriva anaerobelor.

TOXICITATE

Metronidazolul este în general bine tolerat, dar o reacție asemănătoare disulfiramului poate apărea în cazul consumului de alcool (Tabelul 1.10). Îngrijorarea cu privire la potențialul mutagen al acestui agent a condus la numeroase studii la mamifere, care, în general, nu au reușit să demonstreze anomalii semnificative ale ADN-ului . Metronidazolul nu este recomandat în timpul sarcinii și, în general, trebuie evitat la pacientele care iau warfarină, deoarece warfarina inhibă metabolismul metronidazolului.

PUNCTE CHEIE

Despre metronidazol

1. Acceptor de electroni; produce radicali liberi care deteriorează ADN-ul bacterian.
2. Poate apărea o reacție asemănătoare disulfiramului ; efectele mutagene nu au fost dovedite la mamifere, dar medicamentul trebuie evitat în timpul sarcinii. Acesta inhibă metabolizarea warfarinei.
3. Activitate excelentă împotriva anaerobelor, amoebelor, *Giardiae* și *Trichomonasului* . Pătrunde bine în țesuturi, inclusiv în abcese.
4. Indicat în combinație cu alte antibiotice pentru infecții bacteriene mixte. Nu are activitate împotriva bacteriilor anaerobe.
5. diareea indusă de *Clostridium difficile* . Utilizat ca parte a terapiei combinate pentru *Helicobacter pylori.*

FARMACOCINETICĂ

Acest agent se absoarbe rapid și complet pe cale orală , dar poate fi administrat și intravenos. Nivelurile terapeutice sunt atinse în toate fluidele corpului, inclusiv în lichidul cefalorahidian și în conținutul abceselor cerebrale. Metronidazolul este metabolizat în principal în ficat .

SPECTRUL DE ACTIVITATE ȘI RECOMANDĂRILE DE TRATAMENT

Inițial, metronidazolul a fost utilizat în principal pentru vaginita cu rhinomonas , fiind eficient atât topic , *cât și oral. De asemenea, este eficient în tratarea* abceselor *amibiene* și a giardiozei. Metronidazolul este letal pentru aproape toate bacteriile anaerobe și este antibioticul de elecție pentru acoperirea anaerobă. Deoarece metronidazolul nu are activitate semnificativă împotriva aerobelor, este de obicei administrat în combinație cu o cefalosporină pentru acoperirea aerobă . Metronidazolul este medicamentul care...

Metronidazolul este utilizat pentru tratarea colitei pseudomembranoase atribuite *creșterii excesive* a C. difficile . De asemenea, *este* recomandat ca parte a schemei terapeutice pentru infecțiile gastrice și duodenale cauzate de *Neisseria pylori* .

Sulfonamide și trimetoprim

STRUCTURA CHIMICĂ ȘI MECANISMUL DE ACȚIUNE

Toate sulfonamidele au o structură similară acidului para-aminobenzoic (PABA), o substanță necesară pentru sinteza - acidului folic bacterian (Figura 1.9). Toate sulfonamidele inhibă sinteza acidului folic bacterian prin inhibarea competitivă a încorporării PABA în acidul tetrahidropteroic. Acești agenți sunt bacteriostatici.

Un radical sulfonil se atașează la atomul de carbon 1 al ciclului cu 6 membri , crescând inhibarea PABA. Modificările radicalului sulfonil determină multe dintre proprietățile farmacocinetice ale compușilor. Trimetoprimul este format din două cicluri cu 6 membri, dintre care unul are doi atomi de azot și două grupări amino , celălalt având trei grupări metoxibenzil. Acest agent inhibă puternic dihidrofolat reductază și completează inhibarea metabolismului folatului de către sulfonamide (Figura 1.9).

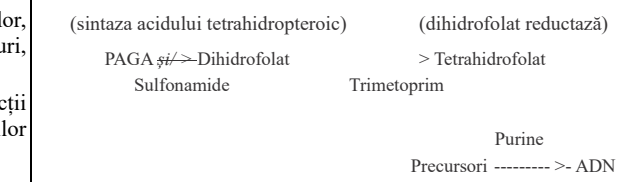


Figura 1.9. Efectele sulfonamidelor și trimetoprimului asupra căii folice bacteriene.

Cuadro 1.16. Microorganismos que pueden ser susceptibles a trimetoprim/sulfa

Usualmente susceptibles	Un poco susceptibles
Streptococcus pyogenes Listeria monocytogenes Bacillus anthracis Shigella spp. *Haemophilus influenzae Neisseria meningitidis Chlamydia trachomatis Burkholderia cepacia Stenotrophomonas maltophilia Yersinia enterocolitica Nocardia* spp.	*Staphylococcus aureus* (incluidas las cepas adquiridas en la comunidad resistentes a la meticilina) *Streptococcus pneumoniae Proteus mirabilis Klebsiella* spp. *Salmonella Neisseria gonorrhoeae*

din trimetoprim este de 100.000 de ori mai mare decât - inhibiția agentului enzimatic la mamifere , reducând la minimum toxicitatea la pacient .

TOXICITATE

Reacțiile de hipersensibilitate reprezintă cea mai gravă toxicitate (Tabelul 1.10). Au fost raportate erupții cutanate maculopapulare medicamentoase, eritemul multiform, sindromul Stevens-Johnson, vasculita (inclusiv lupusul indus medicamentos), sindromul asemănător bolii serului și anafilaxia . Anemia hemolitică poate fi asociată cu deficit de glucozo - 6 - fosfat dehidrogenază (G6PD) . Sulfonamidele trebuie evitate în ultima lună de sarcină , deoarece acestea deplasează bilirubina din legarea albuminei în sânge și cresc nivelurile sanguine fetale de bilirubină neconjugată.

FARMACOCINETICĂ

Sulfonamidele sunt clasificate în acțiuni scurte, intermediare și lungi, în funcție de timpul lor de înjumătățire. Sulfisoxazolul face parte din clasa agenților cu acțiune scurtă , deoarece are un timp de înjumătățire de 5 până la 6 ore. Sulfametoxazolul și sulfadiazina au acțiune intermediară. Toți acești agenți sunt, în general, bine absorbiți pe cale orală . Pentru unii dintre ei sunt disponibile preparate intravenoase . Toți sunt metabolizați în ficat, suferind acetilare și glucuronidare; metaboliții sunt excretați în urină. Trimetoprimul este excretat în principal prin tubii renali , iar în urină se găsesc concentrații foarte mari de medicament . Trimetoprimul este activ în urină. O parte din trimetoprim este excretat în bilă. Timpul de înjumătățire plasmatică al trimetoprimului este de 9 până la 11 ore, echivalent cu timpul de înjumătățire plasmatică al sulfametoxazolului. Raportul dintre trimetoprim și sulfametoxazol administrat este de 1:5.

Sulfonamidele prezintă activitate împotriva microorganismelor Gram-pozitive și Gram-negative ; cu toate acestea , rezistența s-a răspândit atât în tulpinile dobândite în comunitate , cât și în cele dobândite în spital (Tabelul 1.16, Figura 1.5). Sulfonamidele s-au dovedit eficiente pentru tratamentul empiric al infecțiilor necomplicate ale tractului urinar ; cu toate acestea , din cauza răspândirii rezistenței , acestea sunt rareori utilizate ca terapie empirică în alte infecții ale tractului urinar . Sulfonamidele sunt tratamentul de elecție pentru *Nocariasis asteroides și* sunt utile în combinație cu alți agenți pentru tratamentul Mycobacterium *kansasii* .

Trimetoprimul se administrează de obicei în combinație cu sulfametoxazol. Această combinație are de obicei un efect

PUNCTE CHEIE

Despre sulfonamide

1. Acestea inhibă competitiv încorporarea acidului para-aminobenzoic, blocând sinteza acidului folic; trimetoprimul inhibă dehidrofolat reductaza, sporind activitatea sulfonamidelor.
2. Reacțiile de hipersensibilitate sunt frecvente (inclusiv sindromul Stevens-Johnson); anemia hemolitică este observată la pacienții cu deficit de G6PD. Agranulocitoza și trombocitopenia sunt mai puțin frecvente.
3. Spectru larg de activitate împotriva microorganismelor gram-pozitive și gram-negative, dar rezistența este frecventă.
4. Utilizat pentru terapia inițială a infecțiilor urinare necomplicate. Este tratamentul de elecție pentru *Nocardia.*
5. Combinația trimetoprim-sulfametoxazol este medicamentul de elecție pentru profilaxia și tratamentul infecției *cu Pneumocystis.*

activitate semnificativ îmbunătățită. Trimetoprim -sulfametoxazol (TMP-SMX) muestra una excelente actividad contra *Listeria monocytogenes* y es el antibiótico a elegir en el

Pacient alergic la penicilină cu listerioză. Poate fi utilizat pentru a trata o serie de alți agenți patogeni Gram-pozitivi și Gram-negativi . Cu toate acestea , rezistența mediată de plasmide este frecventă, iar tratamentul pentru aproape toți agenții patogeni trebuie inițiat numai după ce sensibilitatea a fost confirmată prin teste microbiologice. Această combinație este foarte eficientă în uciderea *Pneumocystis caninii ,* iar TMP-SMX este medicamentul de elecție pentru tratamentul sau profilaxia acestei infecții la gazdele imunocompromise , inclusiv pacienții cu SIDA.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește mecanismul de acțiune și spectrul de acțiune al amfotericinei B

1. Compusul polienic formează structuri asemănătoare tijelor - care se leagă de ergosterol în membrana fungică, formând pori care duc la scurgeri intracelulare de potasiu.
2. Rapid letal; nu necesită creștere activă.

AGENȚI ANTIMICROBIANI

Ciupercile sunt eucariote și au în comun multe dintre caracteristicile structurale și metabolice ale celulelor umane . Prin urmare, a fost dificil să se dezvolte agenți care să afecteze ciupercile fără a afecta celulele umane . Una dintre principalele diferențe dintre cele două tipuri de celule este principalul element constitutiv al sterolilor utilizat pentru a forma membrana plasmatică. Membrana plasmatică fungică este compusă din ergosteroli; principala componentă sterolică a membranei plasmatice umane este colesterolul . Această diferență a fost exploatată în dezvoltarea a două clase de medicamente. Polienele acționează prin legarea la ergosterol și perturbarea membranei fungice. Acești agenți sunt fungicidi . Azolii inhibă sinteza ergosterolului, iar nivelurile reduse de ergosterol duc la degradarea membranei fungice. Acești agenți sunt de obicei fungistatici.

MAMIFERELOR ȘI CELULELE FUNGICE

La fel ca mamiferele, ciupercile sunt eucariote. Terapia medicamentoasă profită de faptul că ciupercile folosesc ergosteroli în loc de colesterol ca element constitutiv principal pentru membrana lor plasmatică.

Agenți pentru tratamentul infecțiilor fungice sistemice

AMFOTERICINĂ B

Structura chimică, mecanismul de acțiune și spectrul de activitate: Amfotericina B este un compus polienic cu ciclu lung , care formează o structură lungă, asemănătoare unei tije . Mai multe molecule se leagă de ergosterol în membrana fungică, formând pori care duc la scurgeri intracelulare de potasiu și moartea celulelor fungice . Această acțiune fungicidă este rapidă și nu necesită o creștere activă .

Toxicitate : Nefrotoxicitatea este principala complicație Aceasta este legată de forma convențională de deoxicolat a amfotericinei B. Acest agent provoacă vasoconstricție a arteriolelor renale, rezultând o reducere a ratei de filtrare glomerulară. Vasoconstricția afectează, de asemenea , reabsorbția tubulară proximală și distală , ducând la pierdere de potasiu , magneziu și bicarbonat . Aceste efecte sunt reversibile . Cu toate acestea , se observă și pierderea permanentă a nefronilor și deteriorarea permanentă a membranelor bazale tubulare, care se corelează cu doza totală administrată . Disfuncția renală este observată la aproape toți pacienții care primesc acest medicament , iar nivelurile creatininei din sânge sunt de așteptat de 2 până la 3 mg/dl . Hidratarea cu soluție salină normală înainte de perfuzie reduce nefrotoxicitatea .

Febra este frecvent asociată cu administrarea de amfotericină B , la fel ca și frisoanele și tahipneea, în special dacă perfuzia medicamentului este prea rapidă. Perfuzia acestui agent trebuie să fie lentă [2 până la 3 ore pentru forma de deoxicolat (ABD) și mai puțin de 2 ore pentru preparatele lipidice]. Febra și frisoanele scad de obicei cu fiecare doză ulterioară. Cu toate acestea , dacă aceste reacții persistă, pacientul poate fi tratat în prealabil cu acetaminofen sau se pot adăuga în soluție 25-50 mg de hidrocortizon . Această reacție febrilă nu reprezintă o reacție alergică și nu trebuie interpretată greșit ca anafilaxie. O doză test de 1 mg înainte de doza completă nu s-a dovedit a fi utilă , iar utilizarea unei doze test întârzie atingerea nivelurilor terapeutice antifungice în sânge și țesuturi. Datorită incidenței ridicate a flebitei , amfotericina B trebuie administrată printr-o linie intravenoasă plasată central .

Farmacocinetică: La pH fiziologic , ABD nu este solubil în apă (Tabelul 1.17). Se depozitează sub formă de pulbere care se dispersează ca o suspensie coloidală într-o soluție.

Tabelul 1.17. Toxicitatea agenților antifungici sistemici

Simptomul clinic	Agent antifungic
	S. CS «—O■—O.5 .S tSSÖgggS“ ■SisggSoHosS .o -g-HgSP•-«e. = .S-BB2ïè _P g
Erupție alergică a pielii	
Anafilaxie	
Stevens-Johnson	
Prurit	
Hipotensiune	
Febră și frisoane	
Greață și vărsături	
Diaree	
Durere de cap, convulsii	
Tulburări de vedere	
Alte neurotoxicități	
Flebită	
Alopecie (reversibilă)	
Insuficiență adrenală	
Ginecomastie	
Impotență	
Edem la picior	
Teste de laborator:	
Acidoză tubulară renală	
Proteinurie	
Hipokaliemie	
Creatinină f	
Anemie	
Alte	
citopenii	
Eozinofilie	
AST/ALT f	
ALP f	
Interacțiuni medicamentoase	

Negru = efect secundar major; gri închis = efect secundar mai puțin frecvent; gri deschis = efect secundar mai puțin frecvent; alb = neraportat sau foarte rar; f = creștere; AST/ALT = aspartat aminotransferază/alanin transaminază; ALP = fosfatază alcalină .

Amfotericina B se leagă de lipoproteinele din sânge și apoi părăsește circulația . Medicamentul este stocat în ficat și alte organe și apoi eliberat în fluxul sanguin.

Macrofagele ingeră amfotericină B legată de lipide , rezultând niveluri intracelulare ridicate în aceste celule . Acest medicament prezintă o penetrare slabă a barierei hematoencefalice și a creierului. Nivelurile terapeutice sunt detectate în lichidul pleural inflamat , peritoneu și lichidul articular. Amfotericina B se degradează lent , iar această degradare nu este afectată de disfuncția hepatică sau renală. Concentrațiile sanguine ale medicamentului sunt detectabile până la 7 săptămâni după întreruperea tratamentului .

Spectrul de activitate: Amfotericina B este eficientă împotriva aproape tuturor infecțiilor fungice și rămâne cel mai eficient agent împotriva infecțiilor fungice sistemice. Rezistența clinică la amfotericina B *a* fost observată la *Candida lusitaniae* , specii de Fusarium și *Pseudomonas sclerosus* . Inițial, *C. lusitaniae* este sensibilă la amfotericina *B* , dar dezvoltă rezistență în timpul tratamentului . Modificările structurii sterolilor necesare pentru rezistența la amfotericina B reduc de obicei invazia tisulară, deoarece astfel de tulpini sunt capabile să crească doar pe suprafețele mucoase *sau în urină* .

Eficacitatea diferitelor preparate de amfotericină B :

Cuadro 1.18. Agentes antimicóticos sistémicos: vida media, dosis, dosis renal y costo

Antimicótico	Vida media (h)	Dosis	Dosis para eliminación reducida de creatinina (ml/min)	Costo[a]
Anfotericina B desoxicólica	15 d	0.3 a 1.0 mg/kg IV c/24 h (infusión de 4 a 6 h)	No se requiere cambio	$
Preparaciones lípidas de anfotericina B	7 d	3 a 5 mg/kg IV c/24 h	No se requiere cambio	$$$$$
Fluconazol	20 a 50	100 a 200 mg PO c/12 a 24 h 200 a 400 mg IV c/24 h	10 a 50: mitad de la dosis <10: de un cuarto a la mitad de la dosis	$$ a $$$
Cetoconazol	1 a 4	200 a 400 mg PO c/12 a 24 h	No se requiere cambio	$ a $$$
Itraconazol	20 a 60	100 a 200 mg PO c/12 a 24 h 200 mg IV c/12 h X 4, después 200 mg c/24 h	<30: contraindicado	$$$$a$$$$$
Posaconazol	35	200 mg PO c/6 h o 400 mg PO c/12 h	No se requiere cambio	$$$$$
Voriconazol	Cinética no lineal	200 mg PO c/12 h 6 mg/kg IV c/12 h x 2, después 4 mg/kg c/12 h	<50: no se recomienda IV; cambiar a oral	$$$$$
Anidulafungina	10 a 15	200 mg IV, después 100 mg c/24 h	No se requiere cambio	$$$$
Caspofungina	9 a 11	70 mg IV, después 50 mg c/24 h	No se requiere cambio	$$$$$
Micafungina	14 a 17	150 mg IV c/24 h	No se requiere cambio	$$$$$
Flucitosina	3 a 6	25 a 33 mg/kg PO c/6 h	10 a 50: 25 mg/kg c/12 a 24 h 25 mg/kg c/24 h (<10)	$$$$$

[a] Preparaciones intravenosas (costo diario en dólares): $ = 20 a 70; $$ = 71 a 110; $$$ = 111 a 150; $$$$ = 150 a 200; $$$$$ > 200; preparaciones orales (costo en dólares de un tratamiento de 10 días): $ = 10 a 50; $$ = 51 a 100; $$$ = 101 a 140; $$$$ = 141 a 180; $$$$$ > 180.

preparatele de amfotericină B înrudite cu lipide sunt preferate

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește toxicitatea amfotericinei B

1. Nefrotoxicitatea este observată la aproape toți pacienții - care primesc acid deoxicolic (ABD) cu amfotericină B; aceasta este redusă prin hidratare cu soluție salină normală. Este reversibilă în aproape toate cazurile. În cazul terapiei prelungite, apar leziuni permanente.
2. Febra este frecvent întâlnită la toate preparatele. Perfuzia lentă (două până la trei ore cu ABD, mai puțin de două cu preparate lipozomale) reduce severitatea . Premedicația cu corticosteroizi sau acetaminofen, sau ambele, reduce de obicei febra.
3. Flebita este frecventă, așadar este necesară administrarea prin linie intravenoasă centrală.

Tericina B este preferată datorită nefrotoxicității sale reduse. Cu toate acestea, aceste preparate sunt foarte scumpe (Tabelul 1.18) și, în aproape toate studiile clinice , eficacitatea lor este comparabilă cu cea a amfotericinei B deoxicolice . Amfotericina B liposomală s-a dovedit a fi superioară ABD pentru tratamentul histoplasmozei pulmonare . Preparatele pe bază de lipide sunt recomandate la pacienții cu disfuncție renală preexistentă semnificativă sau la cei care dezvoltă insuficiență renală progresivă (creatinină serică peste 2,5 mg/dl) în timp ce sunt tratați cu ABD.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește spectrul de activitate și preparatele de amfotericină

1. Agent antifungic preferat pentru infecțiile fungice sistemice severe.
2. Eficient împotriva aproape tuturor ciupercilor, cu excepția *Can dida lusitaniae , Fusarium* și *Pseudallescheria boydii.*
3. Preparatele pe bază de lipide reduc nefrotoxicitatea, dar au o incidență similară a febrei, cu o eficacitate comparabilă cu acidul deoxicolic (ABD) convențional cu amfotericină B.
4. Cele mai mari doze de preparate cu acțiune lipidică necesită: 3 până la 5 mg/kg zilnic, comparativ cu 0,3 până la 1,4 mg/kg pentru ABD.
5. Cost foarte ridicat. Recomandat pacienților cu disfuncție renală preexistentă semnificativă sau celor care dezvoltă disfuncție renală progresivă sub valoarea ABD (creatinină sanguină >2,5 mg/dl).

De asemenea, medicii trebuie să fie conștienți de faptul că disfuncția renală asociată cu disfuncția renală asociată cu disfuncția renală amiotrofică (o creștere cu 50% față de valoarea inițială a creatininei la minimum 2 mg / ml) este asociată cu un risc de deces cu 6,6% mai mare .

O ZOOLOGIE

Structura chimică și mecanismul de acțiune: Azolii sunt agenți sintetizați chimic , împărțiți în două clase. Primii sintetizați au fost imidazolii (miconazolul și ketoconazolul). Acești compuși sunt rareori utilizați astăzi pentru infecțiile sistemice , deoarece sunt rezervați în principal pentru tratamentul topic al infecțiilor fungice superficiale. A doua clasă, triazolii, sunt preferați pentru infecțiile fungice sistemice; sunt bine absorbiți pe cale orală și au profiluri de toxicitate excelente .

Toți azolii inhibă un sistem de demetilare dependent de citocromul P450, ducând la scăderea producției de ergosterol și acumularea de steroli intermediari . Pierderea ergosterolului are ca rezultat alterarea permeabilității membranei fungice , afectarea activității enzimelor membranei de suprafață și retenția metaboliților . Acești agenți au o activitate antifungică largă , dar au demonstrat o activitate mai fungistatică decât fungicidă . Itraconazolul poate antagoniza activitatea amfotericinei B prin reducerea țintei sale de legare , ergosterolul .

Toxicitate : Ketoconazolul nu interferează doar cu - metabolismul sterolilor fungici , ci , în doze mai mari , și cu producția de testosteron și cortizon (Tabelul 1.17). Ginecomastia și pierderea libidoului sunt frecvent observate . Hepatita severă se poate dezvolta în timpul tratamentului cu acest agent. Din cauza numeroaselor sale toxicități , ketoconazolul este rar prescris în zilele noastre .

Triazolii (fluconazol, itraconazol, posaconazol, voriconazol) prezintă o toxicitate minimă . Unele reacții adverse includ cefalee, intoleranță gastrointestinală și creșteri asimptomatice ale nivelurilor transaminazelor din sânge . Perfuzia de voriconazol poate fi asociată cu pierderea tranzitorie a percepției luminoase . Acest simptom se rezolvă cu dozele ulterioare. Halucinațiile vizuale apar mai puțin frecvent .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește mecanismul de acțiune al azolilor

1. Acestea inhibă demetilarea dependentă de citocromul P450, rezultând o scădere a producției de ergosterol și o alterare a permeabilității membranei fungice.
2. Azolii sunt de obicei fungistatici.
3. Itraconazolul poate antagoniza activitatea amfotericinei B prin reducerea țintei sale de legare.

Farmacocinetică: Fluconazolul se absoarbe bine pe cale orală , iar concentrațiile plasmatice după administrarea

orală sunt comparabile cu cele obținute după administrarea intravenoasă . Pătrunderea în țesuturi și fluide corporale , inclusiv în lichidul cefalorahidian, este excelentă. Absorbția orală a itraconazolului este mai variabilă și necesită aciditate gastrică . Absorbția din capsule este facilitată de alimente și minimizată de agenții care reduc aciditatea gastrică . Itraconazolul penetrează aproape toate țesuturile, dar nu traversează bariera hematoencefalică și intră minim în fluidele oculare . Absorbția orală a posaconazolului este facilitată de alimente, în special de alimente bogate în grăsimi sau de suplimente nutritive lichide. Voriconazolul se absoarbe bine pe cale orală, având o biodisponibilitate de 96% și poate fi administrat și intravenos.

Toți azolii sunt metabolizați în ficat de către sistemul citocromului P450; prin urmare , interacțiunile medicamentoase sunt frecvente cu acești agenți. Rifampicina , rifabutina , barbituricele cu acțiune prelungită, carbamazepina și cisaprida scad adesea nivelurile de azoli . Azolii încetinesc metabolismul warfarinei , fenitoinei , tacrolimusului , ciclosporinei , anumitor antihistaminice, benzodiazepinei, blocantelor canalelor de calciu, sulfonilureelor, prednisolonului , digoxinei , statinelor și inhibitorilor de protează anti-HIV. De obicei, este necesară reducerea dozelor acestor agenți în prezența azolilor . Interacțiunile medicamentoase s-au dovedit a fi ...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește toxicitatea azolilor

1. Ketoconazolul interferează cu producerea de testosteron , steron și cortizon, rezultând ginecomastie și pierderea libidoului. Hepatita poate fi severă, iar administrarea medicamentului trebuie întreruptă dacă apar simptome de hepatită. Trebuie efectuate teste ale funcției hepatice.
2. Unele dintre reacțiile adverse mai puțin frecvente ale fluconazolului, itraconazolului, posaconazolului și voriconazolului includ cefalee, intoleranță gastrointestinală și creștere asimptomatică a transaminazelor sanguine.
3. Perfuzia intravenoasă de voriconazol poate fi asociată cu pierderea tranzitorie a percepției luminoase.
4. Interacțiunile medicamentoase cu alți agenți metabolizați de - sistemul citocromului P450 sunt frecvente, în special cu voriconazol și ketoconazol. Aceste interacțiuni sunt mediate în principal de enzima CYP2C19 din P450, care are o activitate variabilă în funcție de antecedentele genetice ale pacientului . În consecință , nivelurile sanguine pot varia cu un factor de până la patru la persoanele cu metabolism rapid , comparativ cu cele cu metabolism lent . În Statele Unite , administrarea concomitentă de rifabutină și voriconazol este contraindicată deoarece nivelurile de rifabutină cresc cu un factor de trei, în timp ce nivelurile de voriconazol scad sub nivelurile terapeutice. Rifampicina, carbamazepinele și barbituricele cu acțiune prelungită pot reduce semnificativ nivelurile de voriconazol și, prin urmare, este posibil să fie necesară întreruperea tratamentului.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește spectrul de activitate și indicațiile fluconazolului

1. Nu are activitate împotriva *Aspergillus* . Este activ împotriva *Candida albicans ,* dar rezistența naturală la *C. glabrata* și *C. krusei* este frecventă. Este activ împotriva *Cryptococcus neoformans.*
2. În cazul tratamentului prelungit, la speciile de Candida se poate dezvolta rezistență la medicamente .
3. Tratament de ales pentru candidoza orală și vulvovaginita cauzate de *Candida* .
4. Poate fi utilizat pentru fungemia *cu C. albicans ,* fără complicații la pacientul fără imunodeficiențe.
5. Poate fi utilizat pentru terapia completă a meningitei criptococice la pacienții cu HIV după un tratament inițial cu amfotericină B.
6. Profilaxia reduce infecțiile *cu Candida* la pacienții neutropenici. Rolul profilaxiei în alte circumstanțe rămâne controversat din cauza riscului de selecție a tulpinilor rezistente.

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : fluconazol. Nu are activitate împotriva speciilor de Asperulus și a unor tulpini de Candida , inclusiv *C.* glabrata *și* C. *krusei , care* prezintă rezistență *naturală* . Datorită producției crescute de demetilază și a aportului mare de medicament , orice specie de Candida *poate* dezvolta rezistență.

Fluconazolul este recomandat pentru tratamentul candidozei orofaringiene și vulvovaginale. Administrarea intravenoasă s-a dovedit a fi echivalentă terapeutic cu amfotericina B în candidemie, fără complicații la gazdele imunocompetente . Cu toate acestea , pentru

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește spectrul de activitate și indicațiile itraconazolului

1. Activitate îmbunătățită împotriva histoplasmozei, coccidioidomicozei , blastomicozei și sporotricozei.
2. Se utilizează în cazuri mai puțin severe de histoplasmoză și coccidioidomicoză.
3. Se utilizează pentru a preveni recurența histoplasmozei diseminate la pacienții cu SIDA.
4. Absorbția medicamentului este neregulată.

pacienții imunocompromiși și pacienții în stare critică cu infecție *cu Candida în* țesuturi profunde , trebuie utilizat amfotericină B sau caspofungină . Fluconazolul este eficient pentru completarea tratamentului meningitei criptococice la pacienții cu SIDA. După terapia inițială cu amfotericină B, cu sau fără flucitozină, timp de două săptămâni, se recomandă tratamentul cu fluconazol (400 mg zilnic) timp de două luni , urmat de terapie de întreținere zilnică (200 mg zilnic) . Rolul fluconazolului la pacienții cu infecție criptococică fără legătură cu SIDA nu este bine definit .

Utilizarea fluconazolului pentru prevenirea infecțiilor fungice a fost explorată la pacienții neutropenici cu transplant alogen de măduvă osoasă și s-a constatat că reduce mortalitatea și INCIDENȚA **infecțiilor** invazive cu Candida , dar nu s-a observat niciun EFECT asupra **incidenței** INFECȚIILOR cu Aspergillus . Profilaxia cu fluconazol la pacienții cu leucemie a redus, de asemenea, incidența infecțiilor *invazive* cu Candida , **dar** nu a avut niciun efect asupra mortalității . *Fluconazolul* este frecvent utilizat în unitatea de terapie intensivă chirurgicală pentru a preveni *candidemia* la pacienți. Până în prezent , nu s -a demonstrat că această profilaxie reduce *semnificativ* infecțiile cu Candida , iar această practică crește prevalența fungilor rezistenți la fluconazol , inclusiv *C. krusei și C. glabrata* . Din cauza riscului de selecție a fungilor rezistenți, profilaxia cu fluconazol nu este recomandată la pacienții infectați cu HIV .

Itraconazol: Comparativ cu fluconazolul, s -a demonstrat că îmbunătățește activitatea împotriva histoplasmozei, coccidioidomicozei , blastomicozei și sporotricozei. Poate fi utilizat pentru candidoza vaginală acută și cronică și pentru candidoza orală și esofagiană asociată cu HIV , precum și pentru terapia de consolidare și întreținere a meningitei criptococice la pacienții cu SIDA . Este agentul preferat - pentru tratamentul sporotricozei limfocutanate și al histoplasmozei , blastomicozei și coccidioidomicozei care nu pun viața în pericol . Pentru histoplasmoza diseminată și coccidioidomicoză , amfotericina B rămâne tratamentul de elecție. Itraconazolul este recomandat pentru profilaxia primară și pentru prevenirea recidivei histoplasmozei la pacienții cu SIDA.

Voriconazol și posaconazol: Comparativ cu acidul deoxicolic din familia amfotericinei B, primul prezintă o activitate mai mare împotriva *Aspergillus* și s-a dovedit a fi superior în tratamentul aspergilozei invazive. De asemenea, este aprobat pentru tratamentul Fusarium și *Scedosporium* . *În* prezent, sunt în curs de desfășurare studii *clinice* pentru a explora eficacitatea sa în cazul candidozei invazive .

Cel mai nou azol , posaconazolul, are cel mai larg spectru din clasa sa. Pe lângă *faptul* că este eficient împotriva *Aspergillus* , acest agent are activitate *împotriva* multor zigomicete . Este aprobat ca terapie de salvare pentru mucormicoză .

C ASPOFUNGIN / ANIDULAFUNGIN / MICAFUNGIN

Structura chimică și mecanismul de acțiune : toate echinocandinele sunt derivate din echinocandina B, o lipopeptidă semisintetică ce blochează sinteza O-(1,3)-d-glucanului.

PUNCTE CHEIE

Despre echinocandine:

PUNTOS CLAVE

Sobre el espectro de actividad del voriconazol y el posaconazol

1. El voriconazol es preferible para *Aspergillus* y activo contra *Candida albicans.*
2. El posaconazol tiene actividad contra *Aspergillus* y *Zygomyces* (azol de más amplio espectro).
1. Bloquean la síntesis de una pared celular polisacárida vital para muchos hongos patogénicos.
2. Activas contra *Aspergillus* y *Candida,* incluso aislados resistentes a otros agentes antimicóticos. No son activas contra *Cryptococcus.*
3. Las toxicidades tienden a ser leves.
4. Recomendables para el tratamiento de *Aspergillus* invasivo en pacientes en los que ha fallado, o que no toleran, la anfotericina B y para la candidiasis oral y esofágica refractaria a los azoles y la anfotericina B.

Polizaharida este o componentă critică a peretelui celular la multe ciuperci patogene.

Toxicitate: Echinocandinele s-au dovedit a fi foarte sigure, provocând doar ocazional febră , erupții cutanate sau eritem facial în timpul perfuziei (Tabelul 1.17). Nivelurile sanguine cresc odată cu administrarea concomitentă de ciclosporină; agenții care pot reduce aceste niveluri includ efavirenz, nelfinavir, fenitoină, carbamazepină, rifampicina și dexametazonă . Echinocandinele pot scădea nivelurile sanguine de tacrolimus .

Farmacocinetică: Echinocandinele nu sunt absorbite din tractul gastrointestinal și trebuie administrate intravenos (Tabelul 1.18). Acestea sunt metabolizate de ficat .

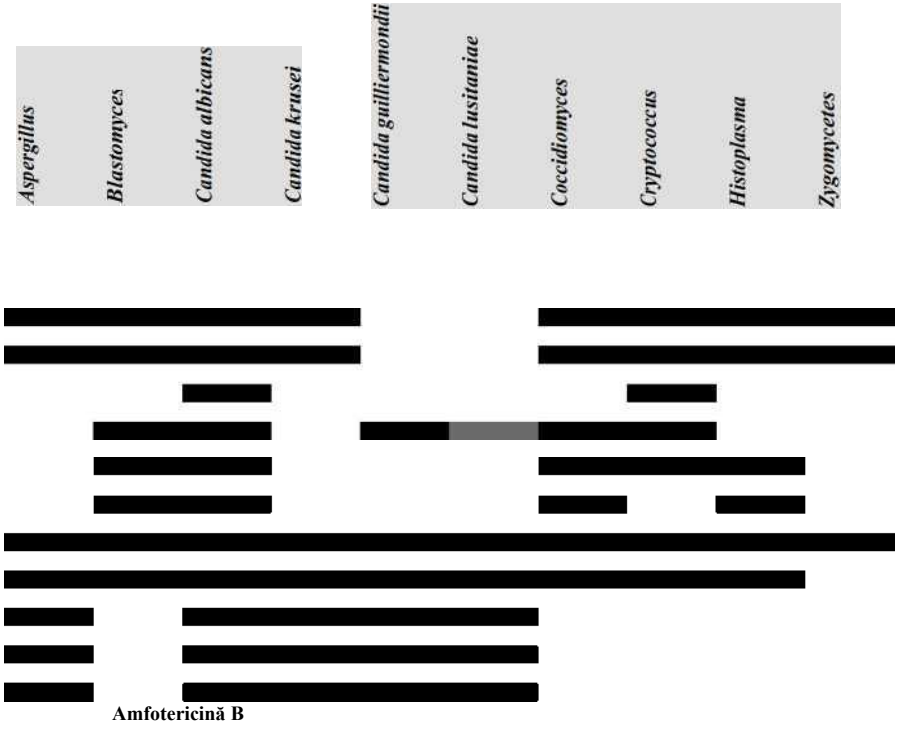
Spectrul de activitate și indicații de tratament : Echinocandinele sunt active împotriva Aspergillus *și Cannabis annuus ,* inclusiv a izolatelor rezistente la alți agenți antifungici. Acestea sunt mai puțin eficiente împotriva C. *parapsilosis in vitro și* nu *sunt* active împotriva *Cryptococcus* . Sunt aprobate pentru tratamentul aspergilozei invazive la pacienții care nu au răspuns la tratamentul *cu amfotericină* B sau *itraconazol* sau nu pot tolera administrarea acestora. Caspofungina poate fi, de asemenea , utilizată pentru tratarea candidozei orale refractare la terapia cu azol sau amfotericină B.

F LUCITOSINĂ

Structura chimică și mecanismul de acțiune: Flucitozina , sau 5-flucitozina (5-FC), este un analog fluorin al citozinei. După o conversie în mai multe etape care necesită deaminare și fosforilare, produsul rezultat, 5-fluorouracilul (5-FU), acționează ca inhibitor al timidilat sintazei , împiedicând sinteza ADN-ului și ARN-ului. La om , 5-FC este netoxic din cauza lipsei dezaminazei necesare pentru conversia sa în 5-FU.

Toxicitate: Principala toxicitate a flucitozinei este supresia măduvei osoase , ducând la neutropenie , anemie și trombocitopenie (Tabelul 1.17). Acest efect secundar este dependent de doză și apare de obicei atunci când nivelurile sanguine depășesc 125 µg/ml. Pacienții cu rezerve reduse de măduvă osoasă, cum ar fi cei cu SIDA și cei care primesc chimioterapie pentru cancer, sunt mai predispuși la această complicație . 5 - FC se administrează de obicei în combinație cu amfotericină B. Așa cum s - a discutat anterior în acest capitol , amfotericină B afectează funcția renală , iar reducerea funcției renale scade eliminarea 5 - FC . La pacienții cu disfuncție renală, se recomandă monitorizarea nivelurilor maxime (la două ore după administrare) .

Tabelul 1.19. Spectrul de antifungice sistemice



Deoxicolic
Prepararea lipidelor
Flucitozină
Fluconazol
Itraconazol
Ketoconazol
Posaconazol
Voriconazol
Casporungină
Micafungină
Anidulafungină

Gri închis = de obicei sensibil; alb = nerecomandat .

PUNTOS CLAVE

Sobre la flucitosina

1. Afectează sinteza ADN-ului și ARN-ului; fungistatic.
2. Se elimină prin rinichi; penetrează toate țesuturile și fluidele, inclusiv lichidul cefalorahidian.
3. Nivelurile crescute determină supresia măduvei spinării. La pacienții cu insuficiență renală, dozele trebuie ajustate, iar concentrațiile sanguine trebuie monitorizate.
4. Nu trebuie utilizat niciodată ca monoterapie. În meningita criptococică, combinația de amfotericină B și flucitozină sterilizează lichidul cefalorahidian mai rapid decât amfotericină B administrată singură. În studiile pe animale, terapia combinată este benefică pentru infecțiile *cu Candida ,* dar eficacitatea sa nu a fost dovedită la om.

PUNCTE CHEIE

Despre terapia antivirală

1. Ținta sa este de obicei sinteza virală a acidului nucleic.
2. Dezvoltarea rezistenței este frecventă și este favorizată de
   a) încărcătură virală mare
   b) rata ridicată a mutațiilor virale intrinseci (mai multe virusuri ARN decât virusuri ADN) și
   c) terapie antivirală prelungită sau intermitentă

administrare orală) și cele mai mici (chiar înainte de următoarea doză). Dozele trebuie ajustate pentru a menține concentrațiile sanguine între 20 și 100 μg/ml .

Farmacocinetică: Flucitozina se absoarbe bine pe cale orală (Tabelul 1.18). Deoarece este o moleculă mică, 5-FC penetrează bine țesuturile și traversează bariera hematoencefalică. Nivelurile terapeutice pot fi atinse în lichidul cefalorahidian, umoarea apoasă, lichidul articular și secrețiile respiratorii . 5 - FC este eliminat prin rinichi.

Peni ` '/ [1] ! /i/* o/~*fixri/io/i Xro oi/i/^ í vofo,

Specuo Ue acu.viu.au. și iecumeuuaciun.es.., ue naia* miento: aproape toate tulpinile de *C. albicans* și *C. cryptococcus neoformans* sunt sensibile la 5-FC. Rezistența nativă variază geografic. Aproape 15% dintre *tulpinile* de C. *albicans* și 3 până la 5% dintre tulpinile de *C. cryptococcus neoformans* prezintă rezistență. Efectul 5-FC este de obicei fungistatic și nu trebuie utilizat niciodată singur, deoarece rezistența se dezvoltă rapid în monoterapie. Combinația de 5-FC și amfotericină B prezintă activitate aditivă sau sinergică în infecțiile criptococice. În meningita criptococică , amfotericina B și 5-FC sterilizează lichidul cefalorahidian mai rapid decât amfotericina B administrată singură. Studiile in vitro și pe animale sugerează, de asemenea, că terapia combinată pentru *Candida poate* fi benefică; cu toate acestea , eficacitatea sa la pacienți nu a fost dovedită .

MEDICAMENTE ANTIVIRALE (SUPLIMENTARE) AGENȚILOR ANTIRETROVIRALI)

Aproape toți agenții antivirali vizează sinteza acidului nucleic . Deoarece tind să acționeze doar într-o singură etapă a replicării virale, rezistența se poate dezvolta în timpul tratamentului, favorizată de diverse mijloace.

O încărcătură virală ridicată, o rată intrinsecă de mutație virală ridicată (mai frecventă la virusurile ARN decât la virusurile ADN) și un grad ridicat de presiune selectivă (de exemplu, terapie antivirală prelungită sau cure repetate de tratament) sunt factori în controlul infecțiilor virale. O a doua metodă de control al infecției virale este modificarea răspunsului imun al gazdei . Perfuziile cu preparate de anticorpi și terapia cu interferon s-au dovedit eficiente în multe infecții virale .

Medicamente antivirale care blochează transcripția ADN-ului

UN CICLOV I R , VALACICLOV I R , FAMC I CLOV I R

Structura chimică și mecanismul de acțiune: Aciclovirul și valaciclovirul sunt analogi sintetici ai guaninei în care un lanț lateral a fost înlocuit cu o jumătate de unitate de zahăr. Famciclovirul este un analog aciclic de guanozină derivat din penciclovir , iar acest promedicament este convertit rapid în penciclovir după absorbția orală . Acești agenți antivirali sunt fosforilați în celulele infectate cu virus de către timidin kinaza, formând un compus monofosfat . Kinazele celulelor gazdă adaugă apoi doi fosfați suplimentari, permițând adăugarea trifosfatului la ADN-ul în curs de replicare . Lanțul lateral aciclic al aciclovirului previne adăugarea ulterioară de acizi nucleici la ADN, rezultând o terminare prematură.

Penciclovirul nu este un terminator de ADN; acționează în principal ca inhibitor al ADN polimerazei . Aciclovirul inhibă, de asemenea, selectiv ADN polimeraza virală. Deoarece acești agenți necesită timidin kinaza virală pentru etapa inițială de fosforilare , concentrațiile de compuși trifosfatici sunt de 40 până la 100 de ori mai mari în celulele infectate decât în celulele neinfectate . Rezistența la aciclovir și famciclovir este cel mai adesea cauzată de o reducere a timidin kinazei virale , care, la rândul său, afectează fosforilarea aciclovirului.

Cuadro 1.20. Toxicidades de los agentes antivirales sistémicos

Síntoma clínico	Agent antiviral							
	ciclo	Ganciclovir/valganciclovir	Cidofovir	Foscarnet	Ribavirina	Interferón-α	Oseltamivir	Zanamivir	Rimantadina
Erupție alergică a pielii									
Prurit									
Hipotensiune									
Febră și frisoane									
Greață și vărsături									
Oboseală									
Diaree									
Durere de cap									
Amețeală									
Convulsii									
Alte neurotoxicități									
Uveită sau retinită									
Probleme respiratorii									
Flebită									
Alopecie									
Teste de laborator:									
Electroliți anormali									
Creatinină t									
Anemie									
Alte citopenii									
AST/ALT									
Acidoză lactică									
Aritmii									

Negru = efect secundar major; gri închis = efect secundar mai puțin frecvent; gri deschis = efect secundar mai puțin frecvent; alb = neraportat sau foarte rar; t = creștere; AST/ALT = aspartat aminotransferază/alanin transaminază.

făcând virusul rezistent la ganciclovir , deoarece agentul necesită și activare de către timidin kinaza virală .

Toxicitate: Toxicitatea asociată cu aceste medicamente este în general minimă (Tabelul 1.20). Erupțiile cutanate, hematuria,

Cuadro 1.20. Toxicidades de los agentes antivirales sistémicos

cefaleele și greața sunt rare . Nefrotoxicitatea poate apărea la 1% până la 4% dintre pacienții care primesc aciclovir intravenos și poate duce la letargie , amețeli , comă, halucinații , convulsii și instabilitate autonomă. Majoritatea pacienților care

Tabelul 1.21. Agenți antivirali sistemici: timp de înjumătățire, doză, doză renală și cost

Antibiotic	Viața medie (h)	Doza	Doza pentru eliminarea redusă a creatininei (ml/min)	Cost pentru
Aciclovir	2 până la 2,5	200 până la 800 mg PO x 3 până la 5 pe zi 5 până la 10 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore <10: 800 mg PO la fiecare 12	10 până la 50: 800 mg PO la fiecare 8 ore, 5 până la 12 mg/kg intravenos la fiecare 12 până la 24 de ore	De la $ la $$$
Valaciclovir	2,5 până la 3,3	500 mg oral la fiecare 12 ore 1000 mg oral la fiecare 8 ore	10 până la 50: 1 gc/12 până la 24 h <10: 500 mg la fiecare 24 h	$$ a$$$$$
Famciclovir	23 de ani	125 mg oral la fiecare 12 ore 500 mg oral la fiecare 8 ore	10 până la 50: la fiecare 12 până la 24 de ore <10: 125 până la 250 mg la fiecare	De la $$$$ la $$$$$
Ganciclovir	2,5 până la 3,6	Inducție 5 mg/kg IV la fiecare 12 ore Tratament de întreținere 5 mg/kg la fiecare 24 ore	50 până la 80: jumătate din doză, aceleași intervale 10 până la 50: doză de întreținere 2,5 mg/kg la fiecare 24 de ore sau 1,2 mg/kg la fiecare 24 de ore <10: întreținere 1,2 mg/kg x 3 săptămâni sau 0,6 mg/kg x 3 săptămâni	$
Valganciclovir	4	900 mg oral la fiecare 12 ore timp de 3 săptămâni, apoi 900 mg la fiecare 24 de ore	10 până la 50: jumătate din doză <10: 450 mg la fiecare 48 de ore timp de 3 săptămâni, apoi de două ori pe săptămână	$$$$$
Cidofovir	17 până la 65 de ani	5 mg/kg intravenos de două ori pe săptămână	50 până la 80: doză obișnuită <50: contraindicat	$
Foscarnet	3	Inducție 40 până la 60 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore, Doză de întreținere 90 până la 120 mg/kg la fiecare 24 de ore	50 până la 80: inducție 40 50 mg/kg la fiecare 8 ore, doză de întreținere 60 până la 70 mg/kg la fiecare 24 de ore 10 până la 50: inducție 20 până la 30 mg/kg la fiecare 8 ore, întreținere 50	$$$a$$$$
Ribavirină	0,5 până la 2	<75 kg: 400 mg și 600 mg PO PM >75 kg: 600 mg PO la fiecare 12 ore	<50: nu este recomandat	De la $$$$ la $$$$$
Interferon-α 2B		PEG-Intron: 1,5 pg/kg SC săptămânal Pegasys: 180 mg s.c., săptămânal	Nu sunt necesare modificări	$$$$$
Oseltamivir	6 până la 10	Tratament: 75 mg oral la fiecare 12 ore Profilaxie: 75 mg oral la fiecare	10 până la 50: 75 mg la fiecare 24 de ore <10: nu este recomandat	De la $$ la $$$$
Zanamivir	3	Inhalare 5 mg, 2 inhalații la fiecare 12 ore timp de 5 zile	50 până la 80: doză obișnuită <50: fără date	$

(Continuare)

Tabelul 1.21. Agenți antivirali sistemici: timp de înjumătățire, doză, doză renală și cost *(Continuare)*

Antibiotic	Viața medie (h)	Doza	Dozaj pentru eliminarea redusă a creatininei (ml/min)	Cost [a] pentru
Amantadină	15 până la 20	<65 ani: 100 mg la fiecare 12 ore >65 ani: 100 mg PO la fiecare 24 de ore	50 până la 80: 100 până la 150 mg la fiecare 24 de ore 10 până la 50: 100 mg x 2 până la 3	$
Rimantadină	24 până la 30	<65 ani: 100 mg PO la fiecare 12 ore >65 ani: 100 până la 200 mg PO	<10: 100 mg la fiecare 24 de ore	$

[a] Preparate intravenoase (cost zilnic în dolari): $ = 20 până la 70; $$ = 71 până la 110; $$$ = 111 până la 150; $$$$ = 150 până la 200; $$$$$ > 200; Preparate orale (costul în dolari al unui tratament de 10 zile): $ = 10 până la 50; $$ = 51 până la 100; $$$ = 101 până la 140; $$$$ = 141 până la 180; $$$$$ > 180.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește aciclovirul, valaciclovirul și famciclovirul

1. Toate necesită fosforilarea timidin kinazei virale pentru activitatea lor.
2. Aciclovirul se leagă de ADN-ul viral în curs de replicare, provocând terminarea prematură a lanțului; aciclovirul și famciclovirul inhibă ADN polimeraza virală.
3. Rezistența a fost cel mai adesea mediată de o reducere a timidin kinazei virale.
4. Toxicitatea este minimă. Administrarea intravenoasă de aciclovir poate provoca letargie, amețeli, halucinații și convulsii.
5. Valaciclovirul este rapid convertit în aciclovir, rezultând niveluri de aciclovir mai mari decât cele obținute cu preparate orale de aciclovir. Famciclovirul este rapid convertit în penciclovir.
6. Activitate excelentă împotriva virusului herpes simplex tipurile 1 și 2. Preparatele orale sunt recomandate pentru tratamentul și profilaxia herpesului genital și ocular. Aciclovirul intravenos este recomandat pentru encefalita herpetică simplex.
7. Activitate moderată împotriva varicelei (aciclovirul intravenos este recomandat pentru gazdele imunocompromise) și a pneumoniei variceloase sau a encefalitei la gazdele normale. Doze mari de valaciclovir și famciclovir administrate oral pot fi utilizate pentru a trata boli mai puțin severe.
8. Famciclovirul poate fi utilizat și pentru tratarea hepatitei B.

Pacienții care prezintă aceste complicații prezintă disfuncție renală , rezultând niveluri ridicate de aciclovir în sânge. Administrarea concomitentă de zidovudină și aciclovir crește riscul de letargie. Administrarea intravenoasă poate provoca, de asemenea, cristalurie și nefropatie cristalină, în special dacă pacientul este deshidratat. Ciclosporina crește riscul de nefrotoxicitate.

Farmacocinetică: Absorbția orală a aciclovirului este limitată; doar 15 până la 20% din medicament este biodisponibil (Tabelul 1.21), iar această biodisponibilitate tinde să fie chiar mai mică la pacienții cu transplant , necesitând astfel o doză orală mai mare . Preparatul promedicament de valaciclovir este convertit rapid și complet în aciclovir prin hidrolaza hepatică și intestinală de valaciclovir . Valaciclovirul oral atinge niveluri sanguine de aciclovir de trei până la cinci ori mai mari decât cele obținute cu aciclovir administrat oral singur . În mod similar , famciclovirul este bine absorbit pe cale orală , iar atât în ficat, cât și în intestin, purina sa este rapid deacetilată și oxidată pentru a forma penciclovir .

Acesta din urmă și aciclovirul sunt distribuite pe scară largă în țesuturi și fluide. Nivelurile terapeutice pot fi atinse în lichidul cefalorahidian , salivă , secrețiile vaginale și umoarea apoasă. Ambele medicamente sunt excretate în mare parte nemodificate, în principal prin urină. Probenecidul reduce eliminarea renală și crește timpul de înjumătățire plasmatică .

Activitate antivirală și indicații terapeutice: Aciclovirul și famciclovirul au o activitate excelentă împotriva virusurilor herpes simplex 1 și 2. Administrarea topică a acestor medicamente are o eficacitate minimă împotriva herpesului simplex oral , iar preparatele topice sunt rareori utilizate . Aciclovirul și famciclovirul sunt recomandate pentru tratamentul herpesului genital și sunt utilizate pentru prevenirea herpesului genital recurent . Aciclovirul este, de asemenea, recomandat pentru tratamentul și prevenirea herpesului simplex ocular recurent . Aciclovirul intravenos a redus mortalitatea cauzată de encefalita herpetică simplex și este tratamentul de elecție pentru această afecțiune. Aciclovirul și famciclovirul au, de asemenea , o activitate semnificativă împotriva virusului varicelo - zosterian; cu toate acestea, sunt necesare concentrații mari de medicament pentru a ucide acest virus. Aciclovirul intravenos este recomandat pentru tratamentul virusului varicelo-zosterian și al virusului herpes zosterian la gazdele imunocompromise și pentru tratamentul pneumoniei varicelo- zosteriene sau al

encefalitei la adulții anterior sănătoși. Aciclovirul prezintă o oarecare activitate împotriva virusului Epstein -Barr, dar nu este de obicei recomandat pentru terapie . Acest agent prezintă, de asemenea, o protecție moderată împotriva citomegalovirusului (CMV) atunci când este utilizat pentru profilaxie la pacienții cu transplant alogen de măduvă osoasă , rinichi și ficat; cu toate acestea , ganciclovirul s-a dovedit a fi mai eficient. Famciclovirul poate reduce nivelurile de ADN viral al hepatitei B și nivelurile de transaminaze din sângele pacienților cu hepatită B cronică. Efectele sale sunt aditive atunci când este combinat cu interferon. Famciclovirul este, de asemenea, utilizat pentru a trata hepatita B recurentă după transplantul hepatic .

GANCICLOVIR ȘI VALGANCICLOVIR

Structura chimică și mecanismul de acțiune: La fel ca aciclovirul , este un analog de guanină cu o grupare hidroximetil suplimentară pe catena laterală aciclică. Timidin kinaza virală transformă acest analog în forma sa monofosfat , după care fosforilarea de către kinaza celulei gazdă produce forma activă de trifosfat . Ganciclovirul trifosfat inhibă competitiv încorporarea guanozin trifosfatului în ADN polimeraza virală pentru alungirea ADN-ului , dar nu acționează ca un terminator de lanț.

În celulele infectate, concentrațiile intracelulare de ganciclovir trifosfat ating niveluri de 10 ori mai mari decât cele de aciclovir trifosfat , iar odată intrat în celulă, ganciclovir trifosfatul persistă, având un timp de înjumătățire de 16 până la 24 de ore. Concentrațiile celulare mai mari rezultate pot fi responsabile pentru activitatea mai mare a ganciclovirului împotriva CMV. Ganciclovirul este, de asemenea, activ împotriva herpesului simplex, varicelei și virusului Epstein-Barr. Deoarece ganciclovirul necesită activitate virală a timidin kinazei pentru conversia în forma activă de trifosfat , tulpinile virale rezistente la aciclovir cu activitate redusă a timidin kinazei sunt, de asemenea, mai puțin sensibile la ganciclovir. Mutațiile care modifică structura ADN polimerazei virale conferă , de asemenea, rezistență la ganciclovir , iar acești mutanți prezintă adesea o sensibilitate redusă la foscarnet și cidofovir.

Toxicitate: Concentrații semnificative de ganciclovir trifosfat se acumulează în celulele neinfectate (Tabelul 1.20) . Celulele stem din măduva osoasă sunt foarte sensibile la acest agent . Forma trifosfat poate fi încorporată în ADN-ul celular și poate bloca replicarea ADN-ului celulei gazdă . Neutropenia și trombocitopenia sunt frecvent observate la pacienții cu SIDA care primesc ganciclovir, iar acești pacienți necesită o monitorizare atentă a numărului de leucocite și trombocite în timpul terapiei. Riscul este mai mic, dar totuși semnificativ, la pacienții cu transplant . Administrarea concomitentă de zidovudină crește riscul de supresie a măduvei osoase. Tratamentul trebuie întrerupt dacă numărul absolut de neutrofile scade sub 500 celule/mm³ · Reacțiile adverse la nivelul sistemului nervos central (SNC) (inclusiv cefalee, confuzie, psihoză, comă și convulsii) sunt, de asemenea, frecvente.

PUNCTE CHEIE

Despre ganciclovir

1. Analog de guanină care inhibă în principal ADN polimeraza virală.
2. La fel ca aciclovirul și penciclovirul, necesită timidin kinaza virală pentru activare. Tulpinile rezistente la aciclovir sunt frecvent rezistente și la ganciclovir.
3. Supresia măduvei osoase este o toxicitate frecventă, în special la pacienții cu SIDA. Administrarea medicamentului trebuie întreruptă dacă numărul de neutrofile scade sub 500 celule/ mm^3 .
4. Pot apărea efecte asupra sistemului nervos central , inclusiv confuzie, psihoză, comă și convulsii.
5. Cel mai activ analog de guanină împotriva citomegalovirusului (CMV). De asemenea, este activ împotriva herpesului simplex 1 și 2, varicelei și virusului Epstein-Barr.
6. Recomandat pentru retinita, pneumonia și colita cauzate de CMV. Util pentru profilaxie la pacienții cu transplant și imunodeficiențe. După tratamentul infecției active la pacienții cu SIDA și număr scăzut de celule CD4, se administrează valganciclovir pentru a preveni recidiva.

Farmacocinetică : Valganciclovirul este un promedicament care se absoarbe bine pe cale orală și se transformă rapid în ganciclovir (Tabelul 1.21). Administrarea orală permite atingerea unor concentrații sanguine excelente , aproape comparabile cu cele obținute în cazul administrării intravenoase a ganciclovirului. Ganciclovirul pătrunde ușor în toate țesuturile și fluidele, inclusiv în creier și în lichidul cefalorahidian . Medicamentul se excretă nemodificat , în principal prin urină.

Spectrul de activitate și indicațiile de tratament: Printre analogii de guanină , ganciclovirul are cea mai mare activitate împotriva CMV. Este tratamentul de elecție pentru infecțiile cu CMV , inclusiv retinita , pneumonia și colita. Ganciclovirul este, de asemenea, utilizat pentru profilaxia CMV la pacienții cu transplant. La pacienții care au avut un număr persistent scăzut de limfocite CD4 , este necesară terapia de întreținere cu ganciclovir pentru a preveni recidiva infecției cu CMV după finalizarea tratamentului infecției active .

CIDOFOVIR

Structura chimică, mecanismele de acțiune și farmacocinetica: Cidofovirul (Tabelele 1.20, 1.21) este un analog al

dezoxicitidinei monofosfat care inhibă sinteza ADN-ului viral. Acest agent nu necesită kinaza virală pentru activitatea sa , deoarece este convertit de enzimele celulare în forma sa activă de difosfat. Acționează ca un inhibitor viral competitiv al ADN polimerazei și, de asemenea, se adaugă la ADN, înlocuind dezoxicitidina trifosfat (CTPd), provocând terminarea prematură a lanțului. Mutațiile timidin kinazei nu împiedică activitatea cidofovirului .

Rezistența este conferită prin mutații ale ADN - polimerazei virale. Aceste mutații pot duce la rezistență încrucișată la ganciclovir și, mai rar, la foscarnet . Cidofovirul este eliminat prin rinichi .

Toxicitate: Cidofovirul este extrem de nefrotoxic, producând proteinurie la jumătate dintre pacienții tratați și azotemie și acidoză metabolică la un număr semnificativ. Hidratarea viguroasă cu soluție salină și administrarea concomitentă de probenecid reduc nefrotoxicitatea. Administrarea medicamentului trebuie întreruptă dacă apare proteinurie ≥3 sau mai mare sau dacă creatinina sanguină crește cu mai mult de 0,4 mg/dl. De asemenea, se observă frecvent neutropenie .

Spectrul de activitate și indicațiile de tratament : Cidofovirul este activ împotriva virusurilor ADN : CMV; herpes simplex; herpesvirus uman 6 și 8; virus varicelo-zosterian; variolă; papilomavirus uman ; poliomavirus ; și adenovirus. Acest agent este aprobat numai pentru tratamentul retinitei CMV la pacienții cu SIDA. Având în vedere profilul său ridicat de toxicitate, poate fi necesară limitarea utilizării sale parenterale în cazul altor infecții.

PUNCTE CHEIE

Despre cidofovir

1. Un analog al deoxicitidinei monofosfat provoacă terminarea prematură a lanțului de ADN viral și inhibă, de asemenea, ADN polimeraza virală.
2. Nu necesită timidin kinaza virală pentru conversia în forma sa activă. Tulpinile rezistente la aciclovir nu sunt de obicei rezistente la cidofovir.
3. Foarte nefrotoxic; produce proteinurie, azotemie și - acidoză metabolică la aproape jumătate dintre pacienți. Hidratarea cu soluție salină și probenecid reduce nefrotoxicitatea. Neutropenia este, de asemenea, frecventă.
4. Spectru larg de activitate antivirală, incluzând citomegalovirus (CMV), herpes simplex, herpesvirus 6 și 8, varicelă, papilomavirus, poliomavirus și adenovirus.
5. Aprobat pentru rinita cu CMV la pacienții cu SIDA. Alte indicații sunt în curs de explorare. Cu toate acestea, utilitatea cidofovirului poate fi limitată din cauza toxicității renale și a măduvei spinării.

PUNCTE CHEIE

Despre foscarnet

1. Blochează legarea deoxinucleotidil trifosfaților la ADN polimeraza virală.
2. Nefrotoxicitatea este frecventă și se dezvoltă de obicei în a doua săptămână de tratament. Poate fi redusă prin hidratare cu soluție salină. În general, este reversibilă.
3. de calciu, magneziu și fosfat din sânge .
4. Activ împotriva citomegalovirusului (CMV), herpesului simplex , varicelei, virusului Epstein-Barr și herpesvirusului 8.
5. Aprobat pentru tratamentul rinitei cu CMV și al herpesului simplex mucocutanat rezistent la aciclovir.

Infecții virale. Terapia topică este probabil eficientă în infecțiile cu herpes simplex rezistente la aciclovir la pacienții cu SIDA, iar tratamentul pentru verucile anogenitale este în curs de studiu.

FOSCARNET

Structura chimică și mecanismul de acțiune: Foscarnetul este un analog anorganic al pirofosfatului fosfonoformiat trisodic care blochează reversibil situsul de legare a pirofosfatului ADN polimerazei virale . Legarea Foscarnetului inhibă legarea polimerazei de deoxinucleotidil trifosfații. Mutațiile ADN polimerazei virale sunt principala cauză a rezistenței virale; cu toate acestea, rezistența este rară în rândul izolatelor clinice.

Toxicitate: Nefrotoxicitatea este cel mai frecvent efect secundar al foscarnetului, rezultând azotemie , proteinurie și, ocazional, necroză tubulară acută (Tabelul 1.20). Disfuncția renală se dezvoltă de obicei în timpul celei de - a doua săptămâni de tratament și este aproape întotdeauna inversată la întreruperea administrării medicamentului. Deshidratarea crește incidența nefrotoxicității , iar încărcarea cu sare este benefică în reducerea acestei complicații. Anomaliile - metabolice sunt frecvente . Hipocalcemia este cea mai frecventă , rezultând din chelarea cu foscarnet . Reducerea calciului ionizat poate duce la tulburări ale SNC , tetanie, parestezii și convulsii . Alte anomalii metabolice includ hipofosfatemia , hipomagneziemia, hipokaliemia, hipercalcemia și hiperfosfatemia . Pentru a minimiza aceste efecte metabolice , rata de perfuzie intravenoasă nu trebuie să depășească 1 mg/kg pe minut. Nivelurile de electroliți, magneziu , fosfat și calciu trebuie monitorizate cu atenție. Alte reacții adverse frecvente includ febră , cefalee, greață, vărsături și teste funcționale hepatice anormale .

Farmacocinetică: Foscarnetul se absoarbe slab pe cale orală și se administrează intravenos. Acest medicament penetrează toate țesuturile și fluidele, atingând niveluri excelente în lichidul cefalorahidian și umoarea vitroasă. Foscarnetul se excretă nemodificat , în principal prin rinichi .

Spectrul de activitate și indicații de tratament : Foscarnet este activ împotriva CMV, herpesului simplex, varicelei , virusului Epstein-Barr și herpesvirusului uman de tip 8. Este aprobat pentru tratamentul retinitei cu CMV și al herpesului simplex mucocutanat rezistent la aciclovir .

Alți agenți antivirali

RIBAVIRINĂ

Structura chimică și mecanismul de acțiune: Ribavirina este un analog de guanozină care conține un lanț lateral D-riboză . Inhibă atât virusurile ADN , cât și cele ARN . Mecanismele de inhibare sunt complexe și nu sunt pe deplin înțelese . Ribavirina este fosforilată la forma trifosfat de către enzimele celulei gazdă , iar forma trifosfat interferează cu formarea ARN -ULUI MESAGER VIRAL (ARNm) . Forma monofosfat interferează cu sinteza guanozin trifosfatului, reducând rezervele de acid nucleic din celulă.

Toxicitate: Ribavirina sistemică are ca rezultat hemoliza eritrocitară dependentă de doză ; la doze mari , aceasta suprimă măduva osoasă (Tabelul 1.20). Anemia rezultată este reversibilă la întreruperea administrării medicamentului . Administrarea intravenoasă nu este aprobată în Statele Unite, dar este disponibilă pentru pacienții cu febră Lhasa și alte forme de febră hemoragică. Ribavirina aerosolizată este asociată cu conjunctivită și bronhospasm , care pot duce la afectarea funcției pulmonare. Cea mai mare preocupare privind lucrătorii din domeniul sănătății expuși la ribavirină aerosolizată o reprezintă efectele sale teratogene și embriotoxice , care au fost observate în unele studii pe animale . Lucrătorii din domeniul sănătății însărcinate nu trebuie să administreze acest medicament.

O treime din ribavirina administrată oral este absorbită . Medicamentul pătrunde în toate țesuturile și fluidele corpului. Ribavirina trifosfat devine foarte concentrată în eritrocite (de 40 de ori mai mare decât nivelurile din sânge) și persistă perioade lungi de timp în globulele roșii. Medicamentul este eliminat prin rinichi și ficat. Ribavirina aerosolizată produce niveluri ridicate de medicament, care au un timp de înjumătățire de până la 2,5 ore în secrețiile respiratorii . Pentru administrarea corectă este necesar un generator special de aerosoli .

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : Ribavirina este activă împotriva unui spectru larg de virusuri ADN și ARN , inclusiv virusul sincițial respirator (VSR), virusurile gripale și parainfluenței , herpesul, adenovirusul și alte virusuri .

PUNCTE CHEIE

Despre ribavirină

1. Un analog de guanozină care interferează cu formarea - ARN-ului mesager viral și reduce sinteza guanozin trifosfatului, reducând astfel rezervele de acid nucleic din celulă.
2. Medicamentul sistemic provoacă hemoliza globulelor roșii. Administrarea intravenoasă nu este aprobată în Statele Unite. Forma aerosolizată provoacă conjunctivită și bronhospasm.
3. Teratogen și embriotoxic. Lucrătorii din domeniul sănătății însărcinați nu trebuie să îl administreze.
4. Activ împotriva virusurilor ADN și ARN, inclusiv virusul sincițial respirator (VSR), virusurile gripale și paragripale, virusurile herpetice, adenovirusurile, virusurile variolei, *Bunyavirusurile* și arenavirusurile.
5. Aprobat pentru tratamentul sub formă de aerosoli al bronșitei și pneumoniei cauzate de VSR.
6. Aprobat pentru administrare orală în combinație cu interferon pentru hepatita cronică C.

variolei , *Bunyavirusului* și arenavirusului. Este aprobat în - Statele Unite pentru tratamentul prin aerosoli al bronșitei și pneumoniei cauzate de VSR la pacienții spitalizați . Ribavirina orală combinată cu interferon este aprobată pentru tratamentul hepatitei cronice C.

INTERFERONI

Structura chimică și mecanismul de acțiune: Interferonii (IFN) sunt proteine cu o greutate moleculară de 16 până la 27.000 Da, sintetizate de celulele eucariote ca răspuns la infecțiile virale. Aceste citokine, la rândul lor , stimulează răspunsurile antivirale ale gazdei . Receptorii interferonului reglează aproape 100 de gene , iar ca răspuns la legarea IFN, celulele produc rapid zeci de proteine. O mare varietate de virusuri ARN sunt susceptibile la acțiunile antivirale ale IFN-urilor; majoritatea virusurilor ADN sunt afectate doar minim .

Toxicitate: Reacțiile adverse tind să fie ușoare atunci când se administrează doze mai mici de 5 milioane de unități - (Tabelul 1.20). Dozele de 1 până la 2 milioane de unități administrate subcutanat sau intramuscular sunt asociate cu un sindrom asemănător gripei , care este foarte sever în prima săptămână de tratament. Acest răspuns febril poate fi redus prin premedicație cu antipiretice, cum ar fi aspirina , ibuprofenul și acetaminofenul. De asemenea, se raportează frecvent iritații locale la locurile de injectare . Dozele mai mari de IFN duc la supresia măduvei osoase .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește interferonul pentru tratamentul infecțiilor virale

1. Se leagă de receptorii de interferon ai celulei gazdă, reglând în sus multe gene responsabile de producerea de proteine cu activitate antivirală.
2. Virusurile ARN sunt mai susceptibile la acțiunile antivirale ale IFN-urilor.
3. Cel mai frecvent efect secundar este reprezentat de simptomele asemănătoare gripei. La doze mai mari de 5 milioane de unități , se pot dezvolta supresia măduvei spinării și neurotoxicitate. Hepatotoxicitatea și retinopatia sunt de obicei asociate cu doze mari.
4. Aprobat pentru hepatita cronică C și B și sarcomul Kaposi. Injectarea în leziune este aprobată pentru condilomul acuminat.

Aspirația de măduvă osoasă , care duce la granulocitopenie și trombocitopenie. Neurotoxicitatea , care duce la confuzie , somnolență și modificări de comportament , este , de asemenea, frecventă în cazul dozelor mari. Hepatotoxicitatea și retinopatia sunt alte reacții adverse frecvente la terapia cu doze mari .

Farmacocinetică: IFN se absoarbe bine intramuscular. și subcutanat; alți interferoni au o absorbție mai variabilă (Tabelul 1.21). Testele de efect biologic arată o activitate care persistă timp de 4 zile după o singură doză. Formele pegilate duc la o eliberare mai lentă și o activitate biologică mai prelungită , permițând administrarea o dată pe săptămână ; aceste forme sunt preferabile în aproape toate cazurile.

Spectrul de activitate și recomandări de tratament : Eficacitatea IFN-urilor a fost limitată din cauza efectelor secundare frecvente legate de doza eficientă. IFN-urile sunt aprobate pentru tratamentul hepatitei cronice C și B , sarcomului Kaposi și altor afecțiuni .

Agenți antivirali împotriva gripei

O MANTADINĂ ȘI O RIMANTADINĂ

Mecanism de acțiune: Amantadina și rimantadina sunt eficiente doar împotriva gripei de tip A. Acestea se leagă de proteina M2 și o inhibă . Această proteină virală este exprimată pe - suprafața celulelor infectate și este considerată a juca un rol important în asamblarea particulelor virale .

Toxicitate: Amantadina provoacă reacții adverse moderate la nivelul SNC , în special la vârstnici (Tabelul 1.20). Insomnia, tulburările de concentrare și amețelile sunt raportate frecvent . Amantadina crește , de asemenea, riscul de convulsii la pacienții cu antecedente de epilepsie. Rimantadina provoacă reacții adverse la nivelul SNC mai rar și este acum preferată amantadinei .

Recomandări de tratament: pentru ca acesta să fie eficient, Tratamentul trebuie inițiat în decurs de 48 de ore de la debutul simptomelor (Tabelul 1.21). Eficacitatea a fost demonstrată la adulți sănătoși , dar nu au fost efectuate studii la pacienți cu risc crescut .

Mecanism de acțiune: Inhibitorii de neuraminidază au activitate împotriva gripei A și B.

Toxicitate: zanamivirul se administrează prin inhalator și provoacă adesea bronhospasm, ceea ce îi limitează utilitatea.

Tratament: Pentru a fi eficienți, inhibitorii de neuraminidază trebuie administrați în decurs de 48 de ore de la apariția simptomelor .

Amantadina, rimantadina sau oseltamivirul pot fi administrate pentru perioade mai lungi de timp ca profilaxie la pacienții cu risc de complicații grave din cauza gripei în timpul unei epidemii. Vaccinarea antigripală este preferată ca profilaxie.

LECTURI SUGESTIATE

Cărți despre antibiotice

Bartlett JG, Auwaerter PG și Pham PA. *Ghidul ABX: Diagnosticul și tratamentul bolilor infecțioase* . Montvale, NJ: Thompson PDR; 2005.

Gilbert DN, Moellering RC Jr, Eliopoulos GM și Sande MA. *Ghidul Sanford pentru terapia antimicrobiană* . Ediția a 36-a. Hyde Park, Vt: Terapie antimicrobiană; 2006.

Surse electronice

ePocrates y ePocrates ID [software]. San Mateo, California: Epocrates, Inc. [Dirección Web: www.epocrates.com; c itat:]

Universitatea Johns Hopkins, Divizia de Boli Infecțioase. Ghid ABX [resurse web]. Baltimore, Md: Universitatea Johns Hopkins . [Adresă web: www.hopkins-abxguide.org; citat:]

Altele

Alegerea medicamentelor antibacteriene. *Med Lett Drugs Ther* 2001;43: 69-78. Bruton L, Lazo J și Parker K. *Goodman & Gilmarí s The Pharmacological*

Bazele terapeuticii . Ediția a 11-a. New York, NY: McGraw-Hill Medical Publishers; 2006.

Mandell GL, Bennett JE și Dolin R. *Mandell, Douglas și Bennett*

Sindromul septic

Timp recomandat pentru finalizare: 1 zi

Reuben Ramphal, MD

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Cum este definit sindromul septic și ce este SIRS?*
2. *Toate episoadele de bacteriemie cauzează sindrom septic și toate sindroamele septice sunt un rezultat al bacteriemiei?*
3. *Ce produse bacteriene pot cauza sindromul septic?*
4. *Ce este un „superantigen" și ce bacterii îl produc ?*
5. *Care celule gazdă sunt cele mai importante în sindromul septic și cum îl mediază?*
6. *Care sunt semnele clinice care sugerează un pre- șoc și de ce este important să le recunoaștem?*
7. *Ce măsuri terapeutice ar trebui instituite la pacienții cu sindrom septic?*

GRAVITATE POSIBILĂ

Este un sindrom care pune viața în pericol și care trebuie recunoscut și tratat rapid pentru a preveni progresia către un șoc ireversibil.

PREVALENȚĂ

Sepsisul (o infecție severă care duce la disfuncții organice) este o problemă tot mai mare în Statele Unite. Estimările privind apariția sa variază între 300.000 și 500.000 de cazuri anual . Mortalitatea asociată cu sindromul a fost raportată a fi între 15 și 60 %, determinată de factori precum vârsta, boala de bază, organismul cauzator și caracterul adecvat al terapiei antiinfecțioase empirice . Aproape toate cazurile de sindrom septic rezultă din infecții bacteriene, dar trebuie remarcat faptul că sindromul a fost observat și în infecții virale (de exemplu, febra dengue), infecții fungice (de exemplu, candidemia) și anumite boli neinfecțioase (de exemplu, pancreatita). În sensul acestui capitol , se va presupune că sepsisul este rezultatul agenților bacterieni și al produselor acestora.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește prevalența și definițiile sindromului septic

1. Prevalența în Statele Unite este de 300.000 până la 500.000 de cazuri pe an.
2. Mortalitatea variază între 15 și 60%.
3. Sindromul septic este sindromul de răspuns inflamator sistemic (SIRS) cauzat de produși microbieni.
4. Virusurile (febra dengue), fungii *(Candida)* și bolile neinfecțioase (pancreatită, ischemie tisulară, traumatisme severe) pot, de asemenea, provoca SIRS.
5. Sepsisul sever este definit ca SIRS cauzat de produși microbieni legați de disfuncția organelor.
6. Șocul septic este legat de sepsisul care nu răspunde la înlocuirea volumului.
7. Bacteriemia nu provoacă întotdeauna sindrom septic, iar sindromul septic nu este întotdeauna un produs al bacteriemiei.

DEFINIȚII

Sepsisul reprezintă o evoluție continuă de la infecția localizată la sepsis sever (Figura 2.1). „ Sepsisul ″este cel mai bine definit ca un sindrom de răspuns inflamator .
boala antiinflamatoare sistemică (SIRS) cauzată de produse microbian . Această definiție recunoaște ce entități nc
Bolile infecțioase pot produce SIRS, iar în absența organismelor viabile, produsele microbiene pot produce acest tablou clinic . „Sepsisul sever" este definit ca fiind cel cauzat de disfuncția organelor și reprezintă
Progresia SIRS cu mai multe modificări fiziopatologice grav . „ Șocul septic ″ este hipotensiune arterială cauzată de

Sepsis care nu mai răspunde la încercările inițiale de extindere a volumului. „Infecția " , *obișnuită* și colocvial „sepsis", indică prezența
O infecție nu ar trebui considerată sinonimă cu sindromul septic . Bacteriemia este frecvent denumită sepsis și, deși unele bacteriemii produc sindrom septic , nu toate sindroamele septice sunt cauzate de bacteriemie . De fapt , în primele studii clinice privind agenții biologici în sindromul septic , care utilizează cele __ __ mai bune ____ definiții și __ *studii* de laborator posibile ,_____

PATOGENEZĂ

SIRS rezultă din activarea căilor celulare care duc la activarea răspunsurilor imune înnăscute și a mecanismelor de coagulare . Aceste căi sunt legate de mecanisme străvechi care apără gazda , răspunzând la leziunile tisulare sau la prezența produselor microbiene. În timp, acest răspuns imun înnăscut duce la răspunsul imun adaptiv clasic, caracterizat prin producerea de anticorpi , celule T activate și memorie antigenă .

Astăzi, se cunosc multe despre activatorii microbieni ai acestui sistem, deoarece aproape toate informațiile au fost obținute folosind o porțiune a peretelui celular Gram-negativ, molecula de lipopolisaharidă (LPS) sau endotoxina. Cu toate acestea , este clar că este recunoscut și materialul peretelui celular Gram -pozitiv (în special peptidoglicanii și acidul lipoteichoic, toxinele produse de bacteriile Gram-pozitive și pereții celulari fungici) .

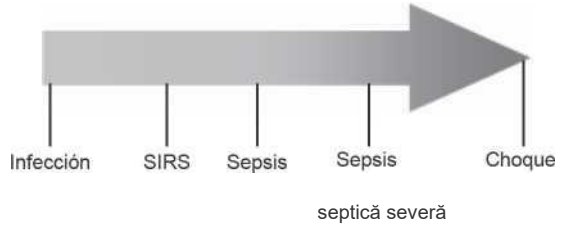


Figura 2.1. Ordinea progresiei infecției până la șoc septic.
de către o familie de molecule de pe suprafețele celulelor țintă. Aceste cunoștințe duc la sinteza moleculelor care activează căile inflamației și coagulării .

Factorii peretelui celular

La bacteriile Gram-negative, bistratul citoplasmatic este acoperit cu un strat de peptidoglican. O membrană externă căptușește stratul de peptidoglican, unde se inserează endotoxina . Aceasta este substanța microbiană cel mai atent studiată implicată în sindromul septic și șocul . Există dovezi convingătoare că endotoxina joacă un rol cheie în patogeneza sepsisului Gram-negativ. Organizarea sa structurală este comună la toate bacteriile Gram - negative . Din exterior spre interior, constă dintr-un lanț lateral O atașat la un miez , care la rândul său este conectat la *capătul* „ activ " al moleculei , porțiunea lipidică A.

Lipida A este ancorată în membrana externă. Se consideră că activarea sistemelor inflamatorii și de coagulare începe odată cu interacțiunea LPS cu receptorii celulari de pe macrofage și leucocite mononucleare. Structura lipidei A este destul de bine conservată la majoritatea bacteriilor Gram-negative comune , indiferent de specia din care *provine* . De fapt, caracteristicile clinice ale sepsisului cauzat de *Escherichia coli* sunt similare cu cele cauzate de speciile de *Klebsiella* sau *Enterobacter* .

Infuzia de LPS lipid A la animale are ca rezultat un tablou clinic asemănător sepsisului . Endotoxina poate fi găsită în sângele pacienților cu sepsis gram-negativ. În unele cazuri, cum ar fi meningococemia , există o corelație puternică între nivelurile sanguine de endotoxină și prognostic; chiar și în tipurile mai „generale" de infecții gram - negative , prezența endotoxemiei se corelează cu cele mai severe variabile fiziologice .

Pe lângă LPS, pereții celulari fungici , Bacteriile Gram-pozitive și, eventual, flagelii bacterieni pot interacționa, de asemenea, cu macrofagele pentru a activa secvența de evenimente care duc la sepsis și șoc. Endotoxina nu este prezentă la bacteriile Gram-pozitive. În schimb, peretele celular conține un strat gros de peptidoglican la suprafața sa. La tulpinile cu capsulă, acesta se află direct sub capsulă .
molecule de acid lipoteichoic încorporate în peptidă doglucan. Numeroase studii *in vitro* au arătat că aceste componente structurale ale pereților celulari gram-pozitivi pot imita unele dintre proprietățile endotoxinei (de exemplu, capacitatea sa de a induce citokine proinflamatorii din celulele mononucleare) .

Factori secretați

Pe lângă factorii care fac parte integrantă a peretelui celular, se crede că joacă un rol și factorii secretați de bacterii.

șoc septic . Factorul prototip este toxina 1 a sindromului șocului toxic (TSST - *1*) produsă de unele tulpini de *Staphylococcus aureus* .

Sindromul șocului toxic a fost descris pentru prima dată în infecția stafilococică asociată cu menstruația la femeile tinere . Febra și șocul profund au fost de obicei urmate de hiperemie conjunctivală și palmară și descuamare . S-a demonstrat că această afecțiune este legată de producerea unei endotoxine, T - SST - 1.

Un alt factor de secreție responsabil de șoc a fost descoperit în tulpinile bacteriei Gram-pozitive Streptococcus *pyogenes* . *Se* numește exotoxină pirogenă streptococică A (SPA). Clinic , acțiunea SPA a fost identificată în fasciita necrozantă cauzată de *S. pyogenes* și asociată cu șocul. Se emit ipoteza că infecția duce la eliberarea locală sau sistemică de toxine, activarea masivă a limfocitelor și eliberarea de citokine, rezultând leziuni celulare și insuficiență organică . Acest mecanism ocolește macrofagul , iar cascada citokinelor este activată la nivelul celulelor T. Acest transfer de la macrofag a dat naștere termenului „superantigen ” pentru a descrie toxine *care* , spre deosebire de antigenele convenționale care necesită procesare de către macrofage și celule dendritice , sunt capabile să activeze direct i : „xc— _ : j

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește produsele bacteriene care cauzează sindromul septic

1. La bacteriile gram-negative, lipopolisaharida (LPS), numită și endotoxină, se leagă de membrana externă.
   a) Endotoxina singură poate produce sindromul.
   b) Endotoxina (LPS) se găsește în fluxul sanguin al pacienților cu bacteriemie gram-negativă.
   c) Nivelurile sanguine de endotoxină (LPS) se corelează cu severitatea clinică a sindromului septic.

2. Bacteriile Gram-pozitive produc peptidoglicani și acid lipoteichoic care pot imita endotoxinele.

3. Bacteriile Gram-pozitive secretă, de asemenea, endotoxine.
   a) *Staphylococcus aureus* poate secreta toxina 1 a sindromului șocului toxic (TSST-1).
   b) *Streptococcus pyogenes* secretă exotoxină pirogenă streptococică A (SPEA)
   c) Aceste exotoxine, numite „superantigene”, ocolesc macrofagele și stimulează direct celulele T.

Receptori ai celulelor gazdă pentru produsele bacteriene

Acest capitol nu își propune să prezinte o analiză detaliată a - răspunsurilor fiziologice ale gazdei la bacterii . Există dovezi solide care sugerează că, în infecțiile Gram-negative, macrofagele , monocitele și celulele dendritice sunt primele care răspund la endotoxine. În primul rând , endotoxina se leagă de proteina de legare a LPS , o proteină de fază acută produsă de ficat. Complexul proteic LPS acționează ca ligand pentru CD14 (un receptor de suprafață celulară pe celulele mononucleare) și receptorul Toll-like (TLR) 2 sau 4 al acestor celule . Există mai mulți TLR care recunosc diferite substanțe, indiferent de originea lor microbiană . De exemplu , TLR2 recunoaște peptidoglicanii, mananii, acizii lipoteichoici și unele molecule LPS; TLR4 RECUNOAȘTE LPS, iar TLR5 recunoaște flagelii bacterieni . - Receptorii și coreceptorii TLR leagă stimulul străin și îl internalizează . Această internalizare are ca rezultat transducția semnalului și activarea celulară , ducând la eliberarea de citokine .

Citokine și alte cascade de mediatori inflamatori

Activarea monocitelor duce la producerea de citokine proinflamatorii (adică citokine care stimulează inflamația) , în special factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α) și interleukina 1 (IL-1). Infecția activează, de asemenea, alte căi la nivelul gazdei , inclusiv căile complementare și de coagulare și producerea de intermediari reactivi la oxigen . Au fost efectuate numeroase studii ; la animale, citokinele au fost măsurate ca răspuns la componente bacteriene purificate și, și mai informativ , în infecțiile bacteriene vii . Injectarea intravenoasă de E. *coli* vii *la* șoareci, iepuri și mandrine are ca rezultat o imagine consistentă în care citokinele proinflamatorii, cum ar fi IL-1, IL-6, IL-8 și TNF- α, sunt eliberate într-o secvență bine ordonată, urmate de interferon gamma și apoi de citokine contrareglatoare , cum ar fi IL-10. Această imagine este similară cu cea observată atunci când endotoxina este injectată la oameni.

Cum duce infecția la șoc septic

Figura 2.2 prezintă o diagramă simplificată a căilor care duc la șoc septic . Trebuie înțeles că aceste evenimente reprezintă o linie continuă și că progresează la viteze care nu au fost descrise. Cu toate acestea, convingerea generală este că, cu cât este mai mare cantitatea moleculei provocatoare, LPS sau toxine Gram - pozitive, cu atât este mai probabil ca procesul să progreseze rapid. În plus , multiplele produse ale peretelui celular pot avea potențe intrinseci diferite de a stimula sistemul

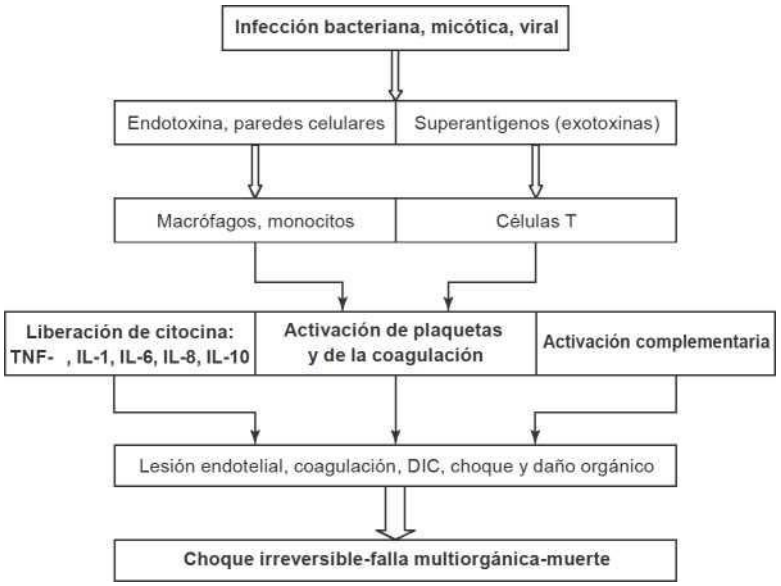


Figura 2.2. Fisiopatologia del sindrome séptico.

imunitar înnăscut.

De exemplu, observațiile clinice sugerează că endotoxina este un stimulent mai puternic decât pereții celulari ai enterococilor sau stafilococilor coagulazo-negativi, deoarece oamenii prezintă o toleranță remarcabilă la bacteriemia atribuită acestor organisme.

PUNCTE CHEIE

Rolul celulelor gazdă
în sindromul septic

MANIFESTĂRI CLINICE

CAZUL 2.1

O femeie de culoare albă, în vârstă de 66 de ani, a fost supusă unei intervenții chirurgicale de reparare toracoabdominală electivă a unui anevrism. La trei zile după operație, a fost confuză și a dezvoltat o nouă febră. Nu a avut tuse, disurie sau dureri abdominale. S-a observat o scurgere chirurgicală de lichid seros. Aceasta primea vancomicină pentru profilaxie operatorie.

La examenul fizic, temperatura ei era de 39°C, pulsul era de 143 de bătăi pe minut, iar tensiunea arterială era de 110/70 mmHg. A fost intubată și conectată la un ventilator. Părea intoxicată și oarecum letargică. Nu s-au observat leziuni cutanate, iar examenele respiratorii, cardiace și abdominale au fost fără semne deosebite . Extremitățile îi erau calde la atingere. Radiografia toracică nu a evidențiat infiltrate.

Analizele de laborator au arătat că numărul de leucocite (leucocite) periferice ale pacientului a scăzut de la 22.600/mm³[8] [9] [10] [11]În ziua precedentă, numărul de leucocite din sânge era de 1400/mm³ · cu 24% leucocite polimorfonucleare, 37 % benzi și 90 % metamielocite. Hematocritul a fost de 30%; azotul ureic din sânge, 41 mg/dl; creatinina sanguină, 1,0 mg/dl; și bicarbonatul, 26 mEq/l. Escherichia coli *a crescut în hemoculturi și în cultura drenajului chirurgical ulterior . Tomografia computerizată abdominală nu a evidențiat abcese. Inițial, a fost tratată cu cefepimă intravenoasă, apoi a fost trecută la ceftriaxonă. Cu excepția unui scurt episod de hipotensiune arterială care a necesitat soluție salină intravenoasă și dopamină,*

8 Macrofagele, monocitele sau celulele dendritice sunt primele care răspund la endotoxină (LPS).

9 Endotoxina se leagă de proteina LPS din sânge, iar acest complex se leagă de receptorii CD14 și de receptorul Toll 4 (TLR4) de pe celulele mononucleare.

10 TLR2 se leagă de peptidoglicani, acizii lipoteichoici prezenți în bacteriile Gram-pozitive și mananii prezenți în fungi. De asemenea, se leagă de unele forme de LPS. TLR5 se leagă de flagelii bacterieni.

11 Receptorul de legare stimulează macrofagele-monocite să elibereze

a) citokine proinflamatorii, factorul de necroză tumorală *alfa și interleukina-1, stimulând inflamația.*

b) produse toxice derivate din oxigen

c) produse care activează cascadele complementare și de coagulare.

și-a revenit complet și a fost externată din spital.

Febră

Așa cum s-a observat în cazul 2.1, febra este de obicei prima și cea mai frecventă manifestare a sepsisului . În general , cu cât temperatura este mai mare , cu atât este mai probabil ca pacientul să fie bacteriemic . Cu toate acestea, trebuie subliniat faptul că hipotermia și temperatura corporală normală au fost observate la pacienții bacteriemici. De fapt , există motive întemeiate să credem că hipotermia este un indicator prognostic slab la pacienții bacteriemici , deoarece indică o incapacitate de a declanșa un răspuns inflamator adecvat .

Modificări hemodinamice

Tahicardia este o constatare concomitentă cu febra și este de așteptat odată cu aceasta . În cazul 2.1, s-a discutat despre tahicardia sinusală legată de bacteriemie . Bradicardia , pe de altă parte, este neobișnuită și a fost raportată infecții bacteriene specifice , cum ar fi febra tifoidă și bruceloza. Printre modificările hemodinamice măsurabile , hipotensiunea arterială este cea mai importantă în determinarea prognosticului. Incapacitatea de a inversa hipotensiunea arterială în stadiile sale incipiente Aceasta duce la leziuni severe ale organelor , care pot fi ineficiente cu antibiotice sau alte terapii. Stadiul în care hipotensiunea este reversibilă se numește - șoc este de obicei caracterizat prin piele caldă, activitate mentală scăzută (adesea mai gravă la persoanele în vârstă) și oligurie. Hipotensiunea persistentă duce LA binecunoscuta șocului septic : piele rece , insuficiență renală acută și : —

Tulburări acido-bazice

perfuziei tisulare necesită o trecere de la metabolismul aerob la cel anaerob , ceea ce duce la acumularea de acid lactic . Acidul lactic și nivelurile crescute de citokine stimulează centrul respirator, rezultând hiperventilație , care inițial produce alcaloză respiratorie . Aceasta este prima modificare pronunțată observată în șocul iminent. Este diagnostică și este de obicei observată într-un moment în care modificările hemodinamice sunt reversibile prin resuscitare cu fluide . Prin urmare , recunoașterea acestei etape incipiente este vitală pentru îmbunătățirea tratamentului unui pacient cu sindrom septic . Acidoza metabolică se poate dezvolta chiar înainte de hipotensiunea arterială sau poate să nu o însoțească și semnalează începutul unei spirale descendente fatale. În cazul 2.1, aceasta a fost recunoscută și tratată mai devreme .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice ale sindromului septic

1. Febră:

a) Febra este manifestarea obișnuită. Cu cât febra este mai mare, cu atât este mai mare probabilitatea ca pacientul să fie bacteriemic.

b) Hipotermia sau temperatura normală asociată cu bacteriemia este un semn de prognostic nefavorabil.

2. Modificări hemodinamice:

a) Tahicardia asociată cu febra este norma; pulsul este mai lent în febra tifoidă și bruceloză.

b) Hipotensiunea arterială este cel mai important factor determinant al prognosticului. Eșecul de a inversa starea precoce de dinaintea șocului cu temperatură ridicată duce la leziuni ireversibile și deces.

3. echilibrul acido-bazic

a) Inițial, alcaloza respiratorie se dezvoltă ca răspuns la metabolismul anaerob, iar acidul lactic se acumulează. Recunoașterea acestui sindrom pre-șoc este esențială.

b) Dacă nu este tratată, duce la acidoză metabolică și la un risc crescut de deces.

4. Modificări respiratorii

a) Apare hiperventilația precoce.

b) Hipoxia și SDRA sunt frecvente. Radiografiile toracice evidențiază edem pulmonar.

s -a dezvoltat acidoză, ceea ce explică recuperarea rapidă a pacientului .

Modificări respiratorii

Tahipneea este o caracteristică comună a sepsisului, rezultând din stimularea sistemului nervos central cu citokine , creșterea temperaturii corporale și acumularea de acid lactic . Pe lângă hiperventilație , se observă frecvent și depresia severă a oxigenării . Sindromul de detresă respiratorie la adult (SDRA) se dezvoltă de obicei în șocul septic și poate fi indus experimental de o endotoxină . Se crede că endotoxina activează neutrofilele care rămân prinse în vasele mici ale plămânilor, provocând leziuni ale peretelui vezicii biliare și scurgeri de lichid în alveole .

SDRA este diagnosticată prin modificări ale radiografiei toracice care imită edemul cardiopulmonar și sunt însoțite de hipoxemie severă. Cu toate acestea, pacienții cu sepsis prezintă și pneumonie la radiografia toracică , iar infecția pulmonară poate fi însoțită de bacteriemie și sindrom septic (vezi Capitolul 4) .

DIAGNOSTIC

Diagnosticul sindromului septic este probabil cea mai mare provocare în conceperea studiilor clinice pentru noi agenți terapeutici . Dacă febra, tahicardia și tahipneea, cu sau fără leucocitoză, sunt utilizate pentru a defini SIRS, atunci această definiție include și alte cauze în afară de infecție . Prin urmare, trebuie căutate dovezi concrete ale infecției .

Cele mai frecvente locuri de infecție sunt plămânii , fluxul sanguin , abdomenul și rănile. Chiar și cu o cultură bacteriană pozitivă din oricare dintre aceste locuri, sepsisul rămâne incert la pacienții care îndeplinesc definițiile largi ale SIRS. De fapt, majoritatea pacienților cu pneumonie s-ar încadra în această definiție a sindromului septic , deși rareori necesită terapie intensivă. Cele mai stricte criterii ar trebui să includă prezența unei hemoculturi pozitive , de preferință două, și ar trebui să excludă majoritatea cazurilor de stafilococi coagulazo - negativi, care sunt contaminanți comuni ai pielii. Excepții de la o hemocultură pozitivă ar trebui făcute la pacienții cu dovezi clinice de infecție intraabdominală , cum ar fi peritonita. Informațiile suplimentare ar trebui să includă, de asemenea, prezența hipotensiunii arteriale care nu este rezultatul hipovolemiei sau al unui eveniment cardiac recent .

instrumentele de diagnostic critice care nu sunt disponibile astăzi se numără mijloacele de diagnosticare rapidă a prezenței bacteriilor în sânge și o metodă similară de cuantificare a răspunsului inflamator .

Cauze infecțioase. (Infecțiile produc mai multă inflamație decât cauzele neinfecțioase.) Astfel de teste ar ghida decizia de a iniția sau nu administrarea de antibiotice și proteine C activate (vezi „ Drotrecogin alfa ” la secțiunea „ Tratament ”) . O metodă de detectare precoce a leziunilor organelor ar fi , de asemenea, utilă în determinarea severității SIRS. În prezent , evaluarea clinică a severității bolii și
studiilor bacteriologice care, în general, nu sunt disponibile decât după 24 până la 48 de ore .

Prezența altor anomalii, cum ar fi trombocitopenia, dovezile consumului de fibrinogen și liza coagulării , este utilă și, atunci când este însoțită de hipotensiune arterială , creșterea debitului cardiac și modificări ale rezistenței vasculare periferice, poate ajuta la definirea infecției drept cauză a SIRS . Cu toate acestea, aceste constatări sunt mai probabil observate în cele mai severe cazuri, în care diagnosticul de infecție este deja evident clinic .

În cazul 2.1 s-a observat o scădere a numărului peri- leucocitelor

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul sindromului septic

1. Diagnosticul precoce este dificil și se bazează pe constatările clinice.
2. Febra, tahicardia și hipotensiunea arterială trebuie să fie însoțite de bacteriemie documentată.
3. În prezent, nu există teste disponibile care să poată demonstra rapid bacteriemia, să evalueze cu precizie gradul inflamației și să evalueze ischemia organelor.
4. Trombocitopenia și dovezile de consum de fibrinogen și liză a coagulării, combinate cu hipotensiune arterială, debit cardiac crescut și rezistență vasculară periferică redusă, sugerează diagnosticul.

ridicat de forme de granulocite imature a indicat un consum semnificativ de granulocite. Această constatare a servit ca un avertisment util că se dezvoltase sepsis , determinând administrarea unui vaccin secret .
tură cu antibiotice cu spectru larg .

Aceste constatări clinice și de laborator comune indică sepsisul:

1. Temperatură : <36°C sau >38°C
2. Ritm cardiac : >90/min
3. Frecvență respiratorie: >20 pe minut
4. PaCO2 : <32, cu $_{pH}$ > 7,45 (sepsis incipient)
5. Număr de leucocite: <4.000/ $^{mm^3}$ sau >12.000/ $^{mm^3}$ cu un
   număr de benzi >10%
6. Frisoane , letargie, leziuni cutanate hemoragice

Aceste studii de laborator sunt recomandate la pacienții - suspectați de sindrom septic :

1. Două hemoculturi, o urocultură și o sputăcultură dacă pacientul prezintă anomalii la radiografia toracică .
2. Hemoleucogramă completă cu diferențial și trombocite
3 Studii de coagulare care să includă raportul internațional normalizat (INR), fibrinogenul și produșii de scindare ai dimerului sau fibrinei .
4. gaze sanguine și panouri metabolice .

TRATAMENT

Terapia cu antibiotice

Prognosticul pacienților cu sepsis, în special al celor cu bacteriemie, este determinat în egală măsură de mai mulți factori .

Cuadro 2.1. Terapia antibiótica empírica para el síndrome séptico

Sitio de infección	Patógenos a cubrir	Antibióticos
Pulmón (adquirida en el hospital)	*Pseudomonas aeruginosa* *Enterobacter*	Cefepima o ticarcilina-clavulanato Piperacilina-tazobactam, además de aminoglucósido
Abdomen o pelvis	Bastoncillos gramnegativos Anaerobios	Ticarcilina-clavulanato o piperacilina-tazobactam, además de aminoglucósido Imipenem o meropenem
Tracto urinario	*Escherichia coli* *Klebsiella* *Proteus*	Ciprofloxacino Ceftriaxona
Piel	*Staphylococcus aureus* *Streptococcus pyogenes* Mezcla de aerobios/anaerobios (fascitis necrosante)	Oxacilina o vancomicina Ticarcilina-clavulanato Piperacilina-tazobactam Imipenem o meropenem
Bacteremia de fuente desconocida (adquirida en el hospital)	*&taph. aureus* resistente a la meticilina (MRSA) Bastoncillos gramnegativos	Cefepima, además de vancomicina
Bacteremia de fuente desconocida (adquirida en la comunidad)	*&. aureus* *S. pneumoniae* *E. coli* *Klebsiella*	Vancomicina, además de ceftriaxona o cefepima

Factori microbieni și legați de gazdă . Unele studii au sugerat că anumite organisme, inclusiv *Pseudomonas aeruginosa și* speciile *de Candida ,* au o rată a mortalității mai mare . Bacteriemia polimicrobiană are , de asemenea, o rată a mortalității mai mare . Prin urmare, dacă situația clinică este epidemiologic compatibilă cu izolarea unor agenți patogeni mai periculoși, ar trebui luată în considerare o acoperire empirică a acestor posibilități .

Celălalt factor microbian semnificativ este susceptibilitatea agentului patogen la terapia empirică . Pacienții cu bacteriemie gram-negativă care sunt tratați empiric cu antibiotice la care organismul este rezistent au rate de mortalitate mult mai mari . Prin urmare,
Terapia empirică trebuie efectuată cunoscând modelele locale de susceptibilitate, iar în situațiile în care bacteria a fost izolată anterior de la locul suspect, terapia empirică ar trebui să acopere modelul acesteia de susceptibilitate .

Lăsând la o parte considerațiile de mai sus, există și alți factori care pot ajuta în alegerea terapiei empirice pentru sepsis. La pacienții care prezintă sepsis coronarian și erupție cutanată petesială , trebuie luate în considerare meningococemia, gonococemia, bacteriemia *cu S. aureus sau* infecția localizată cu *S. aureus , precum și* bacteriemia streptococică sau infecția localizată *cu S. pyogenes .* Metoda preferată este de a direcționa terapia către cel mai probabil loc de infecție și de a acoperi cei mai probabili agenți patogeni de la acel loc (Tabelul 2.1).

Trebuie recunoscut faptul că acoperirea fiecărui agent patogen posibil este dificilă și că anumiți agenți patogeni
Agenții patogeni din anumite locații pot fi responsabili de sepsis care pune viața în pericol. Aceste organisme includ enterococi în aproape toate localizările și * A. *aureus* * în tractul respirator. Aceste recomandări sunt făcute presupunând că 90% dintre organisme sunt sensibile la medicamentele alese, cu excepția agenților patogeni dobândiți în spital. Anumite spitale pot avea probleme specifice de rezistență la orice agent patogen dat. În aceste cazuri , terapia empirică trebuie ajustată pentru a reflecta - sensibilitățile la antibiotice ale florei bacteriene locale. Schemele terapeutice sugerate în Tabelul 2.1 acoperă aproape toți ceilalți agenți patogeni izolați din aceste localizări în număr semnificativ . În decurs de 24 până la 48 de ore de la disponibilitatea rezultatelor hemoculturii , regimul antibiotic trebuie ajustat , utilizând întotdeauna antibioticul adecvat .
posibile antibiotice cu spectru mai restrâns pentru a reduce probabilitatea selectării unor agenți patogeni extrem de rezistenți .

Managementul pacienților

Managementul pacienților cu sindrom septic necesită administrarea adecvată de antibiotice și creșterea volumului de sânge , inițial cu soluție salină normală . Durata hipotensiunii

arteriale înainte de administrarea de antibiotice eficiente s-a dovedit a fi critică pentru supraviețuirea pacienților hipotensivi . Fiecare oră de întârziere, de până la 6 ore, duce la o creștere cu 7,9% a mortalității .

Dacă există un loc de infecție drenabil în abdomen sau pelvis sau dacă aceste localizări sunt surse probabile de infecție , trebuie solicitată o consultație chirurgicală imediată . (Vezi Capitolul 8 , „ Infecții gastrointestinale și hepatobiliare"). În mod similar , prezența gazelor în țesuturile moi sau dovezile clinice de infecție necrozantă justifică o consultație chirurgicală și, eventual, o intervenție . (Vezi Capitolul 10 , „ Infecții ale pielii și țesuturilor moi ") . Orice cateter intravascular rămas trebuie îndepărtat și cultivat . (Vezi Capitolul 7 , „ Infecții cardiovasculare ") .

Următoarele măsuri sunt sugerate pentru pacienții care sunt inițial stabili și se află în secție cu-

1. Măsurarea semnelor vitale și a producției de urină la fiecare oră .
2. Măsurarea pH -ului , $PaCO_2$ și PaO_2 a sângelui arterial.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul sindromului septic

1. Terapia antibiotică empirică trebuie să ia în considerare
   a) presupusul loc anatomic primar al infecției care duce la bacteriemie.
   b) sensibilități locale la antibiotice în spital.
   c) sensibilități la bacteriile care au crescut înainte de posibilele locuri de bacteriemie.
2. Terapia empirică trebuie reajustată în funcție de rezultatele hemoculturii.
3. Expansiunea volemică cu soluție salină normală trebuie inițiată urgent.
4. Consultația chirurgicală este necesară din cauza unui posibil sepsis intraabdominal și pentru cazurile probabile de fasceită necrozantă.
5. Cateterele intravasculare care pot fi infectate trebuie îndepărtate.
6. Monitorizarea pacienților din secțiile convenționale ar trebui să includă.
   a) semnele vitale în fiecare oră.
   b) gazele sanguine arteriale de două ori pe oră.
   c) Măsurători ale lactatului din sânge, de 4 până la 6 ori pe oră.
7. Deteriorarea acestor parametri justifică transferul la terapie intensivă.

3. Inițial, lactatul din sânge și parametrii de coagulare trebuie monitorizați , eventual de 4 până la 6 ori pe oră, până când se obține o imagine clară a progresului pacientului .

Eșecul pacientului de a răspunde la fluide și antibiotice (indicat de scăderea persistentă a tensiunii arteriale , acumularea de lactat , creșterea hipoxemiei și semnele de laborator sugestive pentru coagulopatie) necesită transferul la unitatea de terapie intensivă pentru o monitorizare mai atentă și un suport hemodinamic mai agresiv . În prezent , nicio terapie unică nu s -a dovedit superioară. În general , se recomandă o abordare prudentă, începând cu dopamină și progresând la norepinefrină. Resuscitarea fluidelor trebuie continuată , acordând o atenție deosebită presiunilor venoase centrale și congestiei vasculare pulmonare . Abordarea ulterioară trebuie trimisă specialiștilor în terapie intensivă.

Terapii complementare

Multe substanțe diferite au fost utilizate pentru a inversa hipotensiunea persistentă și afectarea organelor în stadiu terminal asociate cu sindromul septic . Aproape niciuna dintre aceste măsuri adjuvante nu a reușit să îmbunătățească mortalitatea în studii ample. Având în vedere înțelegerea actuală a patogenezei sepsisului, este probabil să fie efectuate experimente suplimentare în viitor. Următoarele sunt câteva dintre terapiile potențiale care, până în prezent , nu s-au dovedit benefice :

1. Agenții antiinflamatori, cum ar fi ibuprofenul, sau antagoniștii narcotice nu și-au dovedit valoarea în studii la scară largă .
2. Nu s-a demonstrat în mod concludent că anticorpul monoclonal împotriva nucleului moleculei de endotoxină este benefic .
3. Anticorpul împotriva TNF- α și receptorul TNF- α au eșuat .
4. Studiile care au utilizat antagoniști ai receptorilor IL-1 au fost neconcludente.
5. Antagoniștii factorilor de activare plachetară au eșuat .

Corticosteroizi

Utilizarea corticosteroizilor în șocul septic a fost dezbătută timp de decenii . Se știe că unii dintre acești pacienți au sau dezvoltă insuficiență suprarenală. Studii recente au reexaminat această întrebare și au dat constatarea surprinzătoare că , în comparație cu dozele mari, dozele fiziologice mici de corticosteroizi timp de 7 zile sunt asociate cu o supraviețuire îmbunătățită . Cu toate acestea, rămâne o chestiune de dezbatere dacă doar pacienții cu - insuficiență suprarenală ar trebui să primească acești agenți sau dacă toți pacienții ar trebui tratați în același mod. Sunt necesare mai multe studii pentru a clarifica eficacitatea corticosteroizilor în doze mici; cu toate acestea, în funcție de aceste studii, tratamentul cu 200 până la 300 mg zilnic de hidrocortizon sau echivalentul său timp de 7 zile ar trebui luat în considerare cu seriozitate .

Drotrecogin alfa

Cercetările privind sepsisul au arătat că nivelurile de proteină C sunt scăzute și că pacienții septici nu sunt capabili să activeze această substanță. Proteina C joacă un rol cheie în inhibarea

coagulării și poate fi un inhibitor important al activării monocitelor . Studiile pe animale au arătat că infuzia de proteină C activată reduce mortalitatea în infecțiile *cu E. coli care pun viața în pericol .* Experimentele clinice efectuate pe oameni au arătat o reducere modestă a mortalității în șocul septic atunci când pacienții sunt tratați cu proteină C activată. Acest agent , numit acum drotrecogin alfa, a fost aprobat de Administrația *pentru Alimente și Medicamente* din SUA ca tratament suplimentar la terapia standard pentru tratamentul sepsisului sever. Edrotrecogin alfa a redus mortalitatea de la 30,8% la 24,7% la pacienții tratați cu placebo timp de 28 de zile , o reducere semnificativă statistic . Datorită complexității criteriilor de includere a pacienților, costurilor ridicate și potențialului de complicații hemoragice , empirică pentru agenții patogeni microbieni sunt cruciale . standard rămâne cea mai probabilă opțiune .

Este important ca medicul să reevalueze acoperirea antibiotică empirică după 48 de ore , când Rezultatele culturilor au revenit . Organismele care cresc în hemoculturi ajută la identificarea locului principal al infecției . De asemenea, permit îngustarea spectrului de acoperire al antibioticului , reducând probabilitatea colonizării pacientului cu o floră bacteriană extrem de rezistentă. (Vezi Capitolul 1, „ Terapia antiinfecțioasă"). Proteina C activată *are* beneficii modeste , dar nu toți pacienții sunt candidați pentru acest agent. Cu toate acestea, este probabil ca în viitor să fie dezvoltați agenți mai eficienți de acest tip , pe măsură ce se vor afla mai multe despre mecanismele implicate în progresia sepsisului.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește terapiile complementare pentru sindromul septic

1. Multe studii clinice nu au reușit să documenteze eficacitatea
   a) agenți antiinflamatori.
   b) anticorpul monoclonal împotriva endotoxinei.
   c) factorului de necroză tumorală *A.*
   d) antagoniști ai interleukinei-1.
   e) antagoniști ai factorilor de activare a plachetelor.

2. Corticosteroizii în doze mici pot fi benefici .

3. Eficacitatea proteinei C activate (drotrecogin alfa) este limitată (reducere cu 6% a mortalității) și
   a) E prea scump;
   b) Trebuie administrat doar de către specialiști în terapie intensivă sau boli infecțioase și
   c) Este contraindicat la pacienții postoperatori din cauza complicațiilor hemoragice. Acest agent este rezervat utilizării de către specialiștii în terapie intensivă și boli infecțioase. Principala sa contraindicație este intervenția chirurgicală recentă , din cauza riscului prohibitiv de mare de complicații hemoragice la populația de pacienți postoperatori .

CONCLUZIE

În primul rând, medicul trebuie să ia o decizie imediată cu privire la severitatea bolii și, odată cu experiența clinică , majoritatea medicilor devin pricepuți în recunoașterea celor mai bolnavi pacienți . Printre pacienții în stare critică , cei care prezintă sindrom septic au cea mai mare mortalitate și morbiditate. Recunoașterea precoce a sepsisului și eforturile de a elimina cauza precipitantă și de a administra terapie agresivă cu fluide și vasopresor, îngrijirea optimă de susținere pentru disfuncția organelor și terapia antimicrobiană

LECTURI SUGESTIATE

Balk RA. Sepsis și șoc septic. Definiții, epidemiologie și manifestări clinice. *Crit Care Clin .* 2000;16:179-192.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF și colab. Eficacitatea și siguranța proteinei C activate umane recombinante pentru sepsisul sever. *N Engl J Med ed .* 2001;344:699-709

Kreger BE, Craven DE, McCabe WR. Bacteriemie gramnegativă. IV. Reevaluarea caracteristicilor clinice și a tratamentului la 612 pacienți. *Am JM ed .* 1980;68:344-355.

Kumar A, Roberts D, Wood KE și alții. Durata hipotensiunii arteriale înainte de inițierea terapiei antimicrobiene eficiente este factorul determinant al supraviețuirii în șocul septic uman. *Crit Care Med .* 2006;34:1589-1596.

Minneci PC, Deans KJ, Banks SM, Eichacker PQ, Natanson C. Meta- analiză: efectul steroizilor asupra supraviețuirii și șocului în timpul sepsisului depinde de doză. *Ann Intern M ed .* 2004;141:47-56.

Pitter D, Li N, Woolson RF, Wentzel RP Factorii microbiologici care influențează rezultatul infecțiilor nosocomiale ale sângelui: un model populațional validat pe 6 ani. *Clin Infect Dis .* 1997;24:1068-1078.

Russell JA. Managementul sepsisului. *N Engl J Med ed .* 2006;335:1699-1713.

Pacientul febril

Timp recomandat pentru finalizare: 1 zi

Frederick Southwick, MD

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care regiune a creierului este principala responsabilă? de reglare a temperaturii ?*
2. *Se modifică temperatura centrală în momente diferite? a zilei?*
3. *Este benefică febra?*
4. *Cum şi când ar trebui tratată febra?*

şi. Cum funcţionează acidul acetilsalicilic şi acetaminofenul? Nofen pentru reducerea febrei?

■ REGLAREA TEMPERATURII

Hipotalamusul anterior este responsabil pentru reglarea temperaturii corpului, alături de multe alte structuri neuronale, inclusiv trunchiul cerebral, măduva spinării şi ganglionii simpatici . Se consideră că regiunea hipotalamusului din apropierea chiasmei optice este principala responsabilă pentru menţinerea temperaturii centrale a corpului. Se stabileşte o valoare de referinţă distinctă a temperaturii, iar când temperatura scade sub această valoare de referinţă, sistemul nervos creşte metabolismul organismului şi stimulează tremurul şi frisoanele . Când temperatura centrală depăşeşte valoarea de referinţă, sistemul nervos creşte fluxul sanguin periferic şi transpiraţia. Temperatura corporală „normală" este de 37°C, dar variază de la individ la individ , urmând o distribuţie normală . Prin urmare, unii indivizi au o valoare de referinţă mai mică , iar alţii una mai mare decât temperatura „normală" medie. În plus , temperatura centrală a fiecărui individ variază pe parcursul zilei ; este mai mică dimineaţa şi mai mare după-amiaza. Înainte de a decide dacă un pacient are febră, medicul trebuie să fie familiarizat cu temperatura iniţială normală a pacientului respectiv şi cu variaţia diurnă a temperaturii.

MECANISME ALE RĂSPUNSULUI FEBRIL

Febra este o consecinţă a răspunsului hipotalamusului anterior la mediatorii inflamatori. Printre mediatorii despre care se crede că stimulează o creştere a temperaturii centrale normale se numără interleukina - 1 (IL-1), factorul de necroză tumorală alfa (TNF- α), interleukina-6 (IL-6) şi interferonul gamma (IFN-г). Monocitele şi macrofagele sunt principalii eliberatori ai acestor - citokine ca răspuns la invazia mai multor agenţi patogeni şi a altor stimuli inflamatori . Cercetătorii speculează că aceste citokine stimulează organele circumventriculare din apropierea chiasmei optice , activând fosfolipaza A, care la rândul ei stimulează calea ciclooxigenazei pentru a produce niveluri mai ridicate de prostaglandină E. Această moleculă mică traversează bariera hematoencefalică şi stimulează neuronii din hipotalamusul anterior şi trunchiul cerebral responsabili de termoreglare .

BENEFICII ŞI EFECTE DĂUNĂTOARE AL FEBREI

Pe lângă faptul că serveşte ca semn de avertizare al unei infecţii emergente , febra este considerată benefică . Creşterea unor virusuri, bacterii, ciuperci şi Activitatea parazitară este inhibată prin creşterea temperaturii peste 37°C. De asemenea, s- a demonstrat că febra sporeşte capacitatea macrofagelor şi neutrofilelor de a ucide agenţii patogeni străini şi de a îmbunătăţi funcţia imună mediată celular .

În funcţie de pacient, febra poate avea şi efecte dăunătoare . Pacienţii cu boli de inimă pot suferi ischemie cardiacă din cauza creşterii frecvenţei cardiace şi a necesarului de oxigen asociate cu febra. În mod similar , pacienţii cu

PUNCTE CHEIE

Despre febră

1. Hipotalamusul reglează temperatura corpului, iar prostaglandina E acționează în această regiune pentru a stimula febra.
2. Febra apare mai frecvent după-amiaza, ca urmare a variației diurne a temperaturii corpului.
3. Febra poate avea efect protector și trebuie redusă doar la pacienții cu cardiopatie ischemică sau boli pulmonare, la pacienții vârstnici și la copiii cu antecedente de convulsii febrile.
4. Acidul acetilsalicilic, medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene și acetaminofenul (agenți care reduc producția de prostaglandine E) sunt metoda preferată pentru reducerea febrei și trebuie administrate regulat.

necesarul crescut de oxigen asociat cu febra. Pacienții vârstnici cu capacitate mentală limitată pot dezvolta confuzie și letargie ca răspuns la febră , ceea ce le complică îngrijirea . Copiii pot avea convulsii legate de febra mare (deși până în prezent nu există dovezi că reducerea febrei previne convulsiile febrile).

TRATAMENT PENTRU FEBRĂ

Tratamentul principal pentru febră se concentrează pe cauza subiacentă. Rolul reducerii temperaturii în timp ce se determină cauza principală a febrei rămâne controversat .

Pe baza înțelegerii actuale a regulamentului În cazurile de febră , trebuie luată în considerare răcirea directă a corpului cu gheață, utilizarea apei reci sau a unei pături răcoritoare, împreună cu administrarea de medicamente care restabilesc temperatura inițială . În caz contrar , sistemul nervos central răspunde la aceste măsuri prin inducerea de frisoane și tremur, crescând disconfortul pacientului. Utilizarea antipireticelor poate fi justificată la pacienții cu boli de inimă , boli pulmonare și pacienții vârstnici cu disfuncții mentale legate de febră .

agenții farmacologici utilizați pentru a restabili valorile inițiale inhibă activitatea prostaglandin sintazei și reduc producția de prostaglandină E2 . Acidul acetilsalicilic (AAS), medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) și acetaminofenul sunt eficienți . La copii , este posibil să fie necesară evitarea administrării AAS din cauza unui risc crescut de sindrom Reye (un sindrom fatal constând în insuficiență renală și hepatică fatală) , iar acetaminofenul trebuie evitat la pacienții cu boli hepatice severe . Vasoconstricția arterei coronare a fost asociată cu AINS și, prin urmare, aceste medicamente pot să nu fie potrivite pentru utilizare la pacienții cu cardiopatie ischemică . Pentru a evita modificările repetate ale temperaturii inițiale și frisoanele recurente , agenții antipiretici trebuie administrați regulat până când cauza principală a febrei a fost tratată .

■ FEBRĂ DE ORIGINE NEDETINAȚI

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care sunt criteriile folosite pentru a defini FUO?*
2. *Ce boli sunt cel mai frecvent asociate cu FUO?*
3. *Ce boli sunt cel mai frecvent asociate cu FUO la vârstnici?*
4. *Ce teste diagnostice de bază ar trebui solicitate în cazurile de FUO?*
5. *Ce este legea lui Sutton și cum se aplică la FUO?*
6. *Ar trebui inițiată terapia antibiotică empirică în cazurile de FUO?*
7. *Care este prognosticul pentru pacienții cu FUO?*

GRAVITATE POSIBILĂ

Febra de origine nedeterminată (FUO) este o afecțiune cronică care necesită o abordare diagnostică amănunțită .

DEFINIȚIA FUO

Când un pacient se prezintă pentru prima dată la medic cu acuze de febră, în multe cazuri cauza nu este evidentă. Unii medici etichetează aceste afecțiuni drept febră de origine nedeterminată. Cu toate acestea , termenul „ febră de origine nedeterminată" are criterii specifice și nu ar trebui aplicat cu neglijență. Așa cum a fost definit inițial în În 1961, FUO a cerut ca pacientul

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește definiția febrei de origine necunoscută

1. Febra trebuie să persiste mai mult de 3 săptămâni pentru a exclude bolile virale autolimitate.
2. Temperatura trebuie să fie peste 38,3°C pentru a exclude variațiile normale ale punctului de pornire al temperaturii centrale a corpului.
3. Că nu se obține un diagnostic după 3 zile de testare.

1. aveți o boală care durează 3 săptămâni,
2. aveți febră mai mare de 38,3°C în repetate rânduri și
3. niciun diagnostic după 3 zile de tratament de rutină în spital sau după 3 zile sau mai mult cu vizite ambulatorii.

A fost aleasă o durată de 3 săptămâni sau mai mult pentru a elimina bolile virale autolimitate , care sunt adesea dificil de diagnosticat și de tratat în această perioadă . O temperatură peste 38 °C a fost aleasă pentru a elimina indivizii aflați la extrema dreaptă a curbei de distribuție .

Intervalul de temperatură normală , care are în general un punct de pornire ușor mai ridicat al temperaturii centrale și o variație diurnă exagerată a temperaturii. Recunoscând că , în epoca actuală a îngrijirii medicale, majoritatea pacienților cu FUO sunt diagnosticați și tratați în regim ambulatoriu, al treilea criteriu a fost modificat pentru a include teste de diagnostic ambulatorii, pe lângă cele efectuate în spital.

Înainte de a începe o serie de teste diagnostice complexe și costisitoare, medicul trebuie să documenteze cu atenție dacă pacientul îndeplinește criteriile pentru FUO. Documentarea febrei reale este cea mai importantă . Pacientul trebuie instruit să își măsoare temperatura la orele 6 dimineața și 18 seara pentru a exclude un ritm circadian exagerat . Ulterior , trebuie utilizat întotdeauna un termometru electronic pentru a exclude posibilitatea unei febre simulate (discutată în subsecțiunea următoare) . În general , modelul exact al febrei nu este util în identificarea cauzei.

CAUZELE FUO

Multe boli se pot prezenta inițial cu febra prelungită ca manifestare principală (Tabelul 3.1). Cauzele posibile pot fi clasificate în trei categorii principale („ cele trei mari").

Infecții, neoplasme și tulburări autoimune. Există multe cauze diverse, iar șase boli sunt cele mai frecvente („ cele șase mici "):

febră mediteraneană familială (FMF), febră medicamentoasă, embolii

Tabelul 3.1. Principalele cauze ale febrei de origine necunoscută

„Cei Trei Mari"
1. Infecție
2. Neoplasm
3. Boala autoimună
„Cei șase micuți"
1. Boala granulomatoasă
2. Enterita regională
3. Febra mediteraneană familială
4. Febra drogurilor
5. Embolii pulmonare
6. Febră simulată

CAZUL 3.1

Un student universitar alb, în vârstă de 19 ani, s-a prezentat cu febră de 40°C, oboseală și anorexie, cu antecedente de 3 săptămâni. A fost evaluat în infirmeria universității și i s-au administrat fluide intravenoase pentru deshidratare. A fost tratat empiric cu penicilină și claritromicină. În ciuda acestui tratament, febra a persistat.

Epidemiologia nu a indicat nicio călătorie recentă. Examinarea sistemelor și sistemelor a fost fără semne deosebite, cu excepția a 1 până la 2 scaune diareice zilnic în săptămâna anterioară internării.

Semnele vitale includeau o temperatură de 39,2°C, un puls de 88 de bătăi pe minut, 20 de respirații pe minut și o tensiune arterială de 122/60 mmHg. Pacientul părea ușor bolnav. Examenul fizic a fost complet normal, inclusiv absența chisturilor limfatice palpabile, fără erupții cutanate, fără sufluri cardiace, un examen abdominal benign fără organomegalie și un examen normal al articulațiilor și extremităților.

Analizele de laborator au arătat un număr de leucocite (LEU) de 11.600/mm³ , cu 93% leucocite polimorfonucleare. Hematocritul a fost de 35%; trombocite, 228.000/mm³ ; azot ureic sanguin, 6 mg/dl; albumină sanguină, 3,0 g/dl; proteine totale, 6,2 g/dl; fosfatază alcalină (ALP), 327 UI/l; alanin transaminază (ALT), 107 UI/l; și rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH), 105 mm/h. Hemoculturile au fost negative de două ori, iar radiografia toracică (CXR) a fost în limite normale.

Din cauza febrei persistente și a anorexiei, pacientul a fost supus unei tomografii computerizate (CT) abdominale, care a evidențiat un abces hepatic cu diametrul de 9 cm în lobul inferior al ficatului. Titrul echinococic din sânge a fost negativ. Aspirația cutanată a evidențiat puroi gros, iar în cultură a crescut Staphylococcus aureus *sensibil la meticilină .*

Comentariu

Pe lângă nivelul crescut de ALP, nu s-au observat indicii clinice care să indice prezența unui abces hepatic. O analiză ulterioară a istoricului medical al pacientului a relevat furunculoză intermitentă . Pielea a fost probabil poarta de intrare inițială, rezultând o bacteriemie tranzitorie și invazia ficatului.

Infecție

La pacienții cu vârsta sub 65 de ani , infecția rămâne cea mai frecventă cauză a FUO (Tabelul 3.2). Printre cauzele infecțioase ale FUO se numără abcesele, în special abcesele abdominale, care pot persista perioade lungi de timp înainte de a fi diagnosticate . Îmbunătățirile tehnicilor imagistice au sporit capacitatea de a localiza și drena colecțiile piogene oculte . Osteomielita (în

special a corpurilor vertebrale, maxilarului și sinusurilor) se poate prezenta , de asemenea, odată cu FUO. Examinarea osoasă este deosebit de utilă în identificarea acestor infecții.

În edițiile anterioare, endocardita bacteriană subacută (ESB) a fost principala cauză a FUO. Cu toate acestea, îmbunătățirile tehnicilor de cultură, inclusiv incubarea prelungită a hemoculturilor pentru identificarea celor mai solicitanți agenți patogeni cu creștere lentă , cum ar fi organismele HACEK (vezi Capitolul 7 despre endocardita bacteriană), au făcut ca aceasta să fie o cauză mai frecventă a FUO .

Tabelul 3.2. Cauze infecțioase ale febrei de origine necunoscută

1. Abcese
2. Osteomielită (vertebrală, mandibulară, sinusală)
3. Endocardită bacteriană subacută (suflu prezent de obicei, se vor observa antibioticele anterioare)
4. Infecții ale sistemului biliar (este posibil să nu existe durere la palpare în cadranul superior drept)
5. Infecții ale tractului urinar (în absența simptomelor asociate)
6. Tuberculoză (în special tuberculoză miliară)
7. Infecție spirochetală (leptospiroză, *Borrelia)*
8. Bruceloză (expunerea la animale, brânză nepasteurizată)
9. Infecția cu rahitism
10. *Clamidia*
11. virusul Epstein-Barr, citomegalovirusul
12. Infecție fungică *(Cryptococcus,* histoplasmoză)
13. Paraziți (malaria, toxoplasmoza, tripanosomiaza)

cardiacă transesofagiană (RMN) și extragerea unor volume mari de sânge pentru culturi au îmbunătățit sensibilitatea hemoculturilor și au redus numărul de cazuri nediagnosticate de ESB. RMN a îmbunătățit, de asemenea, identificarea vegetațiilor . Drept urmare;

În ciuda progreselor în domeniu, SBE a devenit o cauză mai puțin frecventă de FUO în rapoartele recente. În aproape toate cazurile, pacienții cu SBE au un suflu audibil, subliniind importanța unui examen fizic amănunțit în timpul evaluării inițiale a pacientului cu FUO.

De asemenea, medicul trebuie să ia în considerare faptul că, dacă pacientul a primit antibiotice , utilitatea hemoculturilor este redusă semnificativ. Administrarea de antibiotice sterilizează temporar fluxul sanguin . Antibioticele trebuie întrerupte cu 7 până la 10 zile înainte ca hemoculturile să devină pozitive.

Infecțiile sistemului biliar se pot prezenta și ca FUO. Acești pacienți aproape niciodată nu prezintă durere sau sensibilitate în cadranul superior drept . Pielonefrita subacută se poate prezenta și ca o fi...

Febră prelungită fără disurie, frecvență sau durere în flanc .

În cazurile de FUO, tuberculoza miliară (TB) trebuie întotdeauna luată în considerare . Această boală potențial fatală este cea mai frecventă la pacienții vârstnici și imunocompromiși , în special la cei cu HIV și la cei care iau doze mari de glucocorticoizi sau inhibitori ai TNF . Cultura măduvei osoase este foarte utilă pentru stabilirea acestui diagnostic . O radiografie toracică poate evidenția modificări interstițiale micronodulare (aspect de „ semințe de mei ″); cu toate acestea, această constatare radiologică poate lipsi la persoanele în vârstă . Dacă terapia antituberculoasă adecvată nu este inițiată prompt , starea acestor pacienți se deteriorează de obicei în decurs de 2 până la 3 săptămâni, iar aceștia decedează.

Leptospiroza poate provoca febră persistentă și este dificil de diagnosticat. O combinație de date epidemiologice adecvate (contaminare cu animale sau sol sau expunere la apă), perfuzie conjunctivală , meningită aseptică , anomalii ale enzimelor hepatice și disfuncție renală ar trebui să alerteze medicul cu privire la această posibilitate. Alte boli spirochetale , inclusiv boala Lyme și febra recurentă, au fost raportate ca producând febră persistentă. Expunerea la animale, în special jupuirea mistrețului , ar trebui să crească posibilitatea de bruceloză. Aceasta poate fi contractată și prin consumul de brânză nepasteurizată.

Infecțiile cu rahitism pot provoca, de asemenea , FUO. Epidemiologia joacă un rol foarte important în alertarea clinicianului cu privire la acest grup de agenți patogeni. Un istoric de camping, vânătoare sau alte activități în aer liber în zone endemice pentru aceste boli ar trebui să crească probabilitatea. *Rickettsia* se găsește la căpușe; cu toate acestea, nu se obține întotdeauna un istoric de mușcături de căpușe.

Chlamydia este un alt agent patogen intracelular care poate provoca febră prelungită. În special, *Chlamydia psittacine* poate duce la un sindrom asemănător mononucleozei .

PUNCTE CHEIE

Despre cauzele infecțioase ale febrei de origine necunoscută

1. Infecția este cea mai frecventă cauză de FUO la pacienții cu vârsta sub 65 de ani.
2. Epidemiologia (expunerea la animale, înțepături de insecte, camping în aer liber, călătorii, expunerea la oameni infectați) este utilă.
3. Examenul fizic poate oferi indicii utile, în special inspecția pielii, a patului unghial și a retinelor, pe lângă auscultația cardiacă.
4. Abcesul abdominal, tuberculoza miliară și infecțiile fungice diseminate pot fi fatale.
5. Administrarea anterioară de antibiotice interferează cu diagnosticul.

Porumbei, membri ai familiei perușilor (papagali, ara și cacadu) , vrăbii (canari, sticleți) și păsări de curte. Virusul Epstein-Barr și

citomegalovirusul pot provoca un sindrom asemănător mononucleozei , rezultând iritații ale gâtului, limfadenopatie , splenomegalie și febră prelungită.

Pe lângă bacterii și virusuri, ciupercile cauzează frecvent UOF; criptococoza și histoplasmoza sunt cele mai frecvent raportate boli fungice . În mod similar , paraziții pot provoca febră prelungită . Malaria (forme non-drepanocite) , toxoplasmoza și tripanosomiaza sunt cele mai frecvent raportate boli parazitare asociate cu UOF .

Neoplasm

Tulburările neoplazice reprezintă a doua categorie majoră de boli asociate cu FUO (Tabelul 3.3). La pacienții vârstnici, neoplazia este cea mai frecventă cauză , iar în cadrul acestei categorii , limfoamele sunt cea mai frecvent raportată cauză de febră .

Tabelul 3.3. Cauze neoplazice ale febrei de origine necunoscută

1. Limfom (în special febra Hodgkin, febra Pel-Ebstein)
2. Leucemie (faza aleucemică sau preleucemică)
3. Hipernefrom (viteză mare de sedimentare a eritrocitelor)
4. Hepatom (de obicei, boală hepatică nu metastatică)
5. Myxoma auriculari

Limfoamele Hodgkin produc pirogeni intermitent: o săptămână pacientul poate fi afebril, iar în săptămâna următoare poate avea febră incontrolabilă. Acest model febril a fost denumit febră Pel-Ebstein , iar prezența sa crește probabilitatea apariției limfomului Hodgkin . Pacienții cu limfom non - Hodgkin pot prezenta , de asemenea , febră. În unele cazuri, febra poate fi mare și poate semăna cu sepsisul.

Pacienții cu leucemie se pot prezenta cu febră. Pacienții vârstnici aflați în faza aleucemică sau preleucemică a bolii lor prezintă probabil puține sau deloc dovezi de leucemie la citologia periferică . În edițiile anterioare , s-a afirmat că hipernefroma a cauzat FUO; cu toate acestea, observarea unui număr mare de pacienți cu hipernefroma a arătat că această tumoră este rareori asociată cu febră .

Cea mai frecvent raportată tumoră solidă care cauzează febră de origine necunoscută (FUO) este hepatomul , dar tumorile care metastazează la ficat rareori produc febră . Mixomul atrial este o afecțiune rară asociată cu febră și poate semăna cu endocardita bacteriană subacută. Fragmente mici de tumoră atrială se pot rupe și emboliza la periferie, provocând infarcte mici similare cu cele observate în endocardita bacteriană.

PUNCTE CHEIE

Despre cauzele neoplazice ale febrei de origine necunoscută

1. Limfomul este neoplasmul care produce cel mai frecvent FUO.
2. Febra Pel-Ebstein sugerează puternic prezența limfomului Hodgkin.
3. Preleucemia se poate manifesta ca FUO la vârstnici.
4. Hepatomul primar poate fi asociat cu FUO; cu toate acestea, boala hepatică metastatică nu produce de obicei febră.
5. Ocazional, carcinomul renal produce FUO.
6. Mixomul atrial poate semăna cu endocardita bacteriană subacută.

CAZUL 3.2

Un bărbat asiatic în vârstă de 27 de ani s-a prezentat cu o plângere principală de febră cu o durată de două săptămâni. Cu două săptămâni înainte, începuse să prezinte febră asociată cu slăbiciune, stare generală de rău, slăbiciune la nivelul umerilor și gâtului și sensibilitate musculară. De asemenea, a observat dureri în gât. A fost internat într-un spital din Puerto Rico , unde o radiografie toracică a arătat infiltrate pulmonare difuze, iar o colorație Gram a sputei a arătat coci Gram-pozitivi. Numărul de leucocite din sânge era de 160.000/mm³.[12 13 14 15 16 17 18] A fost tratat cu mezlocilină și gentamicină, iar ulterior a trecut la ampicilină . Nu a prezentat nicio ameliorare, a rămas febril și s-a dus la spitalul universitar.

Epidemiologia nu a indicat animale de companie, alergii sau consum de lapte nepasteurizat sau carne crudă, nu a înotat în apă dulce, nu a existat expunere la tuberculoză și nu a existat antecedente de gonoree sau sifilis.

Istoricul social includea consum ocazional de alcool, stare civilă de celibatar și angajare ca bucătar. În afară de călătoria în Puerto Rico, călătoriile nu au fost semnificative. Nu au existat

12 Lupus eritematos sistemic
13 Boala lui Still
14 Angiită de hipersensibilitate
15 Polimialgie reumatică, combinată cu arterită temporală
16 Poliarterita nodoasă
17 Boala mixtă a țesutului conjunctiv
18 Tiroidită subacută

animale de companie. Nu a existat nicio expunere la tuberculoză sau alte boli infecțioase.

Istoricul medical a indicat că, la vârsta de 9 ani, a avut un episod febril acut asociat cu o erupție cutanată , umflarea severă a articulațiilor și febră mare. Boala s-a remis spontan.

Examenul fizic al pacientului a relevat o temperatură de 38,3°C și un torace limpede. Marginea ficatului a fost palpată la 2 cm sub marginea costală dreaptă și era sensibilă la palpare. Sensibilitatea a fost prezentă și în cadranul superior stâng. O erupție maculară a fost prezentă pe torace, unde fusese aplicat un unguent.

Testele de laborator au arătat un număr periferic de leucocite de 20.400/mm³ (cu 94 % leucocite polimorfonucleare, 4% limfocite și 2% macrofage). Numărul de trombocite a fost de 354.000/mm³ ; hemoglobina a fost de 12,9 g/dl; PaO_2 a fost de 69 mmHg; $PaCO_2$ a fost de 33 mmHg; iar HCO_3^- a fost de 24 mEq/l. Analiza urinei a fost negativă. Bilirubina totală a fost de 2,8 mg/dl; ALT a fost de 108 UI/l; aspartat aminotransferază (AST) a fost de 98 UI/l; iar ***gama-*** *glutamil transpeptidază (GGT) a fost de 42 UI/l. O radiografie toracică a arătat un infiltrat în lobul inferior stâng al plămânilor.*

S-a inițiat tratamentul cu ceftriaxonă și eritromicină; cu toate acestea, febra pacientului a persistat între 38,3°C și 40,6°C.

Analizele de laborator ulterioare au inclus o VSH peste 100 mm/h, un număr periferic de leucocite de 35.000/mm3 și un nivel al hemoglobinei de 9,1 g/dl.

După 4 zile de febră persistentă, tratamentul cu antibiotic tetraciclină a fost schimbat, urmat de 3 zile de naproxen. Testele suplimentare efectuate la acel ***moment*** *au inclus un test cutanat PPD (4 mm) și o citologie pentru depistarea bacililor acido-rezistenți în spută (negativ). Ecografia abdominală și tomografia computerizată au fost negative , cu excepția consolidării observate la baza plămânilor stâng și drept. Bronhoscopia a fost negativă pentru* Pneumocystis *și* Legionella *; biopsia transbronșică a fost compatibilă cu pneumonita focală. O puncție lombară a arătat glucoză de 89 mg/dl, proteine totale de 11 mg/mL și un număr de leucocite de 0 în lichidul cefalorahidian . Citologia malariei pentru celule groase și subțiri a fost negativă; probele de scaun pentru ouă și paraziți au fost de trei ori negative, anticorpii de suprafață anti-hepatită B au fost pozitivi (Ab+), anticorpii centrali au fost Ab+, iar antigenul de suprafață a fost negativ. El a avut un scor de 1:185, anticorpii antinucleari (ANA) și factorul reumatoid au fost negativi, iar testul rapid de reagină plasmatică a fost, de asemenea, negativ. Opt hemoculturi separate au fost negative, iar testul monospot a fost negativ. Valorile repetate ale transaminazelor au fost înregistrate ca ALT 94 UI/L, AST 64 UI/L, ALP 403 UI/L și GGT 180 UI/L.*

Pacientul a continuat să aibă febră. O biopsie hepatică a evidențiat o inflamație nespecifică. Pierderea în greutate a continuat, iar VSH-ul și numărul de leucocite ale pacientului au rămas ridicate. După opt zile de spitalizare, a dezvoltat umflături la încheietura mâinii stângi și la cotul drept. A fost tratat cu doze mari de salicilați orali. La douăzeci și patru de ore de la începerea terapiei, febra a scăzut. În următoarele două săptămâni, simptomele sale s-au dispărut complet. Pe baza istoricului său medical, a tabloului clinic și a răspunsului la salicilați, a fost externat cu diagnosticul de boală Still.

Boala autoimună

Bolile autoimune reprezintă a treia categorie majoră de boli care produc FUO (Tabelul 3.4). În cazurile de FUO din edițiile anterioare, lupusul eritematos sistemic (LES) a fost o cauză frecventă. Cu toate acestea, odată cu îmbunătățirile markerilor antinucleari și anti-ADN, aceste teste sensibile identifică cu ușurință cazurile de LES . Astăzi , diagnosticul se pune de obicei în decurs de 3 săptămâni.

Boala Still (artrita reumatoidă juvenilă care apare la vârsta adultă) este una dintre cele mai frecvente boli autoimune care duc la FUO la pacienții mai tineri . Principalele caracteristici clinice ale acestei boli includ o erupție maculară tranzitorie , artralgie și iritație a gâtului . Pacienții cu boala Still au adesea febră mare asociată cu un număr crescut de leucocite periferice , iar această combinație determină adesea medicul să inițieze terapia cu antibiotice .

Tabelul 3.4. Boli autoimune care produc febră de origine necunoscută

PUNCTE CHEIE

Despre cauzele autoimune ale febrei de origine necunoscută

1. Boala Still este asociată cu febră mare, erupție cutanată tranzitorie, leucocitoză, feritină sanguină crescută și rată de sedimentare a eritrocitelor (VSH) crescută. Este un diagnostic de excludere.
2. Polimialgia reumatică și arterita temporală se întâlnesc la pacienții vârstnici și produc slăbiciune musculară proximală, simptome vizuale și o VSH crescută.
3. Tiroidita subacută trebuie luată în considerare dacă există sensibilitate la palparea tiroidei.
4. Boala Kikuchi se prezintă adesea cu febră și limfadenopatie.

O infecție bacteriană suspectată . Cu toate acestea, febra nu scade după începerea tratamentului cu antibiotice . Nu există un test specific disponibil pentru boala Still . Nivelurile de feritină din sânge sunt de obicei semnificativ crescute, pe lângă VSH .

La pacienții vârstnici, polimialgia reumatică este tulburarea autoimună care provoacă cel mai frecvent FUO. Această boală are ca rezultat slăbiciune musculară proximală și o VSH crescută. Pe lângă arterita temporală, o vasculită frecvent asociată cu polimialgia reumatică , pot apărea dureri de cap temporale și tulburări de vedere.

Alte boli autoimune despre care s-a raportat că provoacă FOU includ poliarterita nodoasă, angiita de hipersensibilitate și boala mixtă a țesutului conjunctiv. Tiroidita subacută se poate manifesta cu febră prelungită . La examinare, glanda tiroidă este de obicei

sensibilă la atingere , iar anticorpii antitiroidieni din sânge sunt crescuți . Boala Kikuchi, numită și limfadenită necrozantă histiocitară , a fost raportată recent ca provocând febră prelungită .
Această tulburare autoimună și autolimitativă apare la femeile tinere asiatice și este asociată cu limfadenopatie generalizată. Diagnosticul se pune prin intermediul unei biopsii a chisturilor limfatice .

Alte cauze ale FUO

Pe lângă cele „ mari 3" categorii , medicii ar trebui să ia în considerare și *„ cele* mai mici 6 ".

Primele sunt bolile granulomatoase a căror cauză este neclară . Acest grup de boli se prezintă cu febră și stare generală de rău și afectează de obicei ficatul . În general , testele funcționale hepatice arată anomalii ușoare ale ALP , iar biopsia hepatică relevă granuloame.

Tabelul 3.5. Medicamente care produc febră de origine necunoscută

Antihistaminice	Izoniazidă
Barbiturice	Nitrofurantoină
Clorambucil	Peniciline
Fenitoină	Amida de procaină
Hidralazină	Chinidină
Ibuprofen	Salicilați
Ioduri	Tiouracil
Metildopa	Mercaptopurină

A doua posibilitate este enterita regională. Aceasta Boala se poate manifesta cu febră prelungită în absența afecțiunilor gastrointestinale. Din acest motiv , se recomandă de obicei studii de contrast ale tractului gastrointestinal pentru a exclude acest diagnostic .

Al treilea membru al „celor 6 micuți " este febra Sindromul mediteranean familial. După cum sugerează și numele , este o tulburare genetică asociată cu serozită recurentă, în principal a cavității abdominale, dar poate duce și la pleurită și pericardită. Istoricul familial este esențial pentru a lua în considerare această afecțiune. posibilitate.

A patra tulburare din acest grup este febra medicamentoasă , una dintre cele mai frecvente cauze ale FUO . Tabelul 3.5 prezintă o listă de medicamente care

Febra este mai frecventă . Anticonvulsivantul fenitoină este probabil cea mai frecventă cauză a reacțiilor alergice , inclusiv a febrei. Chinidina, procainamida , sulfonamidele și penicilinele sunt alți vinovați majori. Când un pacient prezintă FUO , toate medicamentele trebuie întrerupte .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește alte cauze ale febrei de origine necunoscută

1. Enterita regională se poate prezenta cu febră în absența simptomelor gastrointestinale.
2. Embolia pulmonară se poate prezenta cu febră în absența simptomelor respiratorii.
3. Întrerupeți toate medicamentele din pacient cu FUO.
4. Luați în considerare febra simulată la un lucrător medical cu un manual medical la patul bolnavului și bacteriemie polimicrobiană recurentă.
5. Într-un procent mai mare de cazuri moderne nu se pune un diagnostic.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește contextul febrei de origine necunoscută

1. Revizuirea simptomelor trebuie repetată frecvent.
2. al bolilor infecțioase și antecedentele familiale trebuie examinate cu atenție .
3. Istoricul epidemiologic trebuie să includă expunerea la animale, campingul în aer liber, înțepăturile de insecte și călătoriile în țările în curs de dezvoltare, în sudul Statelor Unite sau în Valea Râului Ohio.
4. Trebuie făcută o revizuire a tuturor medicamentelor.

A cincea boală a „celor 6 micuți " este Embolii pulmonare. Stat prelungit în pat crește riscul formării de trombi în gambe. Când pistoanele sunt mici , poate că nu poate duce la afecțiuni respiratorii și poate să se prezinte ca o simplă febră. În toate tromboflebită care prezintă cor FUO, trebuie exclusă posibilitatea emboliei pulmonare. Ultima afecțiune din această listă este febra simulată. În edițiile anterioare, pacienții manipulau frecvent - termometrul cu mercur pentru a înșela medicul ; apariția termometrului electronic a făcut această manevră imposibilă. În zilele noastre , pacienții se injectează de obicei cu salivă sau fecale, producând bacteriemie polimicrobiană și febră. Această afecțiune apare aproape exclusiv la femei. Regula este de a se efectua și o verificare a istoricului medical. În absența unei cauze clare pentru febră, prezența...

PUNCTE CHEIE

Referitor la examenul fizic în febra de origine necunoscută

1. Verificați cu atenție dacă există leziuni embolitice la nivelul pielii.
2. Palpați toate chisturile limfatice.
3. Efectuați o examinare completă a articulațiilor.
4. Ascultați cu atenție suflurile la inimă.
5. Examinarea abdominală trebuie să evalueze dimensiunea ficatului și a splinei și să fie palpată pentru a verifica existența unor mase și a unor zone sensibile. Un istoric al formării în științe ale sănătății ar trebui să ridice suspiciuni, mai ales dacă pacientul manifestă un mare interes pentru boala sa și are un manual medical la căpătâi. Testul de diagnostic de elecție include adesea căutarea în camera pacientului a seringilor folosite pentru autoinjectare .

În cele din urmă , în edițiile recente, o proporție mare de - pacienți (30%) nu au avut nicio explicație pentru FUO-ul lor . În multe dintre aceste cazuri, febra s-a remis spontan în decurs de 3 până la 6 luni, fără consecințe dăunătoare .

CONTEXTUL FUO

Istoricul pacientului joacă un rol esențial în restrângerea - diagnosticului diferențial și în decizia privind testele de diagnostic cele mai potrivite . O analiză a tuturor simptomelor legate de boală trebuie actualizată periodic . Adesea, simptomele sunt tranzitorii, iar pacientul și le amintește doar după repetate interogări. Istoricul medical al pacientului oferă de obicei indicii utile . Trebuie incluse antecedente de tuberculoză, expunere la tuberculoză sau un test PPD pozitiv . De asemenea, istoricul pacientului trebuie revizuit temeinic .
revizuit pentru a exclude tulburări genetice, cum ar fi neutropenia ciclică și febra mediteraneană familială . Istoricul social trebuie să includă expunerea la animale (animale de companie și alte animale domestice sau sălbatice), mediul casnic și expunerea ocupațională . În ceea ce privește istoricul călătoriilor, trebuie explorate călătoriile în zone endemice pentru malarie și alți paraziți, febră tifoidă, coccidioidomicoză, histoplasmoză și boli transmise de căpușe . Trebuie întocmită o listă cu toate medicamentele, inclusiv remediile eliberate fără prescripție medicală și cele naturale, pentru a exclude febra medicamentoasă.

EXAMEN FIZIC LA FUO

Pe lângă verificările detaliate ale antecedentelor , examinările
Examinările fizice repetate sunt de obicei utile . O atenție deosebită trebuie acordată examinării pielii, căutând prezența leziunilor embolitice sau vasculitice sau a dovezilor de manipulare fizică . De asemenea , trebuie examinate și unghiile ,
aco
lo unde
Embolii mici pot rămâne prinși în capilarele distale ale degetelor de la mâini și de la picioare, rezultând infarcte mici de tip așchie . Trebuie evaluate mobilitatea articulară și prezența efuziunilor. Trebuie repetat un examen oftalmologic atent pentru a căuta peteșii conjunctivale, conjunctivită, leziuni corneene punctate , uveită , modificări ale nervului optic , anomalii retiniene sau coroidiene. Trebuie efectuată palparea amănunțită a tuturor chisturilor limfatice de mai multe ori, documentând consistența , dimensiunea și sensibilitatea. Trebuie efectuat un examen cardiac în mod repetat .
În timpul zilei , ascultați pentru posibile sufluri cardiace și frecare pericardică . De asemenea, abdomenul trebuie palpat zilnic pentru a detecta noi mase, zone de sensibilitate localizată și hepatomegalie sau splenomegalie.

Tabelul 3.6. Teste preliminare recomandate pentru febra de origine necunoscută

Informații complete de context
Examinare fizică atentă
Hemoleucogramă completă cu diferențial
Frotiul de sânge cu colorație Giemsa și Wright
Teste ale funcției hepatice
Anticorpii antinucleari și factorul reumatoid
Rata de sedimentare a eritrocitelor
Analiza urinei
Cultivarea sângelui
„Cultivarea urinei”
Testul cutanat PPD
Tomografie computerizată toracică și abdominală

STUDII DE LABORATOR ÎN LA FUO

Toți pacienții cu FUO ar trebui să fie supuși unei serii de teste diagnostice de bază (Tabelul 3.6). Cu toate acestea, deoarece fiecare caz este diferit, nu este posibil să se aibă o serie de diagrame ramificate de tip da / nu care să ghideze abordarea diagnostică ulterioară a FUO.

În ultimii ani , în loc ca norma să fie studiile insuficiente, medicii au făcut greșeala de a opta *pentru* teste excesive și neinformative. Fiecare analiză diagnostică a pacientului trebuie ajustată la antecedente .
constatările clinice ale pacientului. Dacă tratamentul este abordat ca o carte de bucate, pacientul este supus unor teste costisitoare și inutile și stresului . Aprecierea circumstanțelor la momentul respectiv și repetarea anamnezei și a examenului fizic permit de obicei medicului să aplice Legea lui Sutton.

Willy Sutton a fost un faimos jefuitor de bănci care , la momentul capturării sale și când reporterii de la

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește testele de diagnostic în febra de origine necunoscută

1. Medicii fac adesea greșeala de a aplica teste excesive.
2. Tratamentul nu trebuie aplicat ca și cum ar fi o carte de bucate.
3. Legea lui Sutton („Du-te unde sunt banii") ar trebui aplicată. Probele ar trebui direcționate către plângerile și neregulile specifice constatate în ancheta preliminară.

Ziarele l-au întrebat : „Willy, de ce jefuiești bănci?" Willy a răspuns : „ *Acolo* sunt banii". Clinicienii trebuie să se concentreze pe dovezi .
Diagnostice care au o probabilitate mai mare de a arăta o acoperire mai mare . Trebuie să meargă „ acolo unde sunt banii " .

Tipuri de teste de diagnostic

TESTE CUTANATE

Un test PPD cu concentrație intermediară trebuie efectuat la toți pacienții cu FUO care nu au un test PPD pozitiv documentat . - Testarea cutanată pentru histoplasmoză și coccidioidomicoză nu este, în general, recomandată .

CULTURI

Hemoculturile ar trebui să facă parte din investigația inițială a tuturor pacienților cu febră semnificativă.
prelungită . Țintind endocardita bacteriană acută, este de obicei maximizată prin recoltarea de sânge timp de trei
Culturi (vezi Capitolul 7) . În general, nu trebuie recoltate mai mult de șase hemoculturi . Acestea pot fi repetate periodic sau dacă există o modificare semnificativă a tiparului febril. Având în vedere posibilitatea prezenței unor bacterii fastidioase, cu creștere lentă, toate hemoculturile trebuie păstrate timp de 3 săptămâni.

Trebuie obținute mai multe probe de urină și cultivate pentru tuberculoză și alte bacterii mai convenționale . La pacienții cu afecțiuni respiratorii sau anomalii la RXT, trebuie efectuată o cultură din spută, iar la pacienții care se supun unei biopsii a măduvei spinării , cultura este o componentă importantă a analizei măduvei osoase . Toate specimenele de biopsie trebuie cultivate; trebuie comandate culturi aerobe, anaerobe, micobacteriene și psihotice pentru aproape toate probele . De asemenea, trebuie efectuate culturi virale sau reacție cantitativă în lanț a polimerazei (PCR) .
cazuri specifice în care se suspectează prezența citomegalovirusului sau a virusului Epstein-Barr .

Citologia sângelui periferic cu colorații Giemsa și Wright este esențială pentru diagnosticarea malariei , tripanosomiazei sau febrei recurente. Pe lângă numărătoarea leucocitelor periferice , colorația Wright cu numărătoare diferențială de celule este adesea utilă în determinarea naturii răspunsului inflamator legat de febră și ar trebui efectuată la toți pacienții cu FUO . Citologia scaunului pentru ouă și paraziți este în general mai puțin utilă, deoarece paraziții gastrointestinali sunt rareori observați în FUO .

SAU DUPĂ ANALIZE DE SÂNGE PERIFERIC

Nivelurile de anticorpi trebuie luate în considerare atunci când anumiți agenți patogeni fac parte din diagnosticul diferențial . Pentru a dovedi o infecție activă , sunt necesare niveluri crescute de anticorpi . O singură valoare demonstrează pur și simplu un istoric de expunere ; o valoare crescută indică o infecție recentă . Prin urmare , trebuie prelevate două probe la un interval de 3 până la 4 săptămâni. Nivelurile de anticorpi sunt deosebit de utile în infecțiile cu *citomegalovirus* , virusul Epstein-Barr, *Toxoplasma , Rickettsia , Chlamydia și Brucella . Dacă* funcția hepatică este anormală, trebuie solicitată serologia pentru hepatită (vezi Capitolul 8). Testarea anticorpilor HIV trebuie efectuată la toți pacienții cu posibili factori de risc (vezi capitolul 17) .

Testele care ar trebui luate în considerare pentru diagnosticarea bolii țesutului conjunctiv în majoritatea cazurilor de FUO sunt nivelurile de anticorpi din țesutul uman, inclusiv ANA, anticorpi anti-ADN, factor reumatoid și complexe imune. Un test VSH trebuie efectuat în toate cazurile de FUO. Un VSH foarte ridicat se observă în combinația dintre polimialgia reumatică - arterita temporală și boala Still. Un VSH normal exclude aproape toate aceste diagnostice , precum și endocardita bacteriană subacută .

STUDII PRIN IMAGINI

Teste care ar trebui solicitate la toți pacienții cu FUO: Ca parte a investigației preliminare , trebuie solicitată o tomografie computerizată toracică . Printre constatările care trebuie căutate se numără mărirea mediastinului (sugestivă pentru limfom), modificări interstițiale micronodulare (model în semințe *de mei* , sugestive pentru tuberculoză miliară) sau leziuni sau infiltrate nodulare (observate în multe boli infecțioase, boli ale țesutului conjunctiv și neoplasme). De asemenea, trebuie efectuată o tomografie computerizată abdominală pentru a identifica abcesele abdominale, ganglionii limfatici și alte anomalii.
mezenterice și tumori. Imagistica CT toracică și abdominală are o acoperire de aproximativ 10% la pacienții cu FUO care nu prezintă simptome localizate specifice .

simptomele pacientului : La pacienții suspectați de infecție cronică , scintigrafiile cu radioizotopi pot fi utile în localizarea locului. Scintigrafia cu galiu este adesea utilă la pacienții cu infecție cronică , deoarece acest agent se acumulează în zonele inflamatorii ; cu toate acestea, scintigrafia cu leucocite cu indiu tinde să fie mai specifică . Scintigrafia cu leucocite cu indiu are, de asemenea, un interval pozitiv mai mare decât tomografia computerizată abdominală pentru identificarea infecțiilor intraabdominale oculte .

O altă moleculă de urmărire care se acumulează în zonele inflamatorii și tumorile maligne este 18F - fluorodeoxiglucoza . Spre deosebire de alte scanări, care necesită examinarea pacientului timp de 24 până la 36 de ore, tomografia cu emisie de pozitroni cu 18F - fluorodeoxiglucoză se realizează în doar câteva ore . În studiile preliminare , acest test s-a dovedit a fi mai sensibil și mai specific decât scanarea cu galiu . Pentru evaluarea osteomielitei sau a metastazelor unei tumori la nivelul osului (cu excepția cancerului de prostată și a mielomului multiplu) , scanarea cu technețiu este o tehnică mai sensibilă și mai specifică

.

Se pot efectua radiografii sinusale sau tomografii computerizate

Proceduri stomatologice. La pacienții cu suflu cardiac și febră persistentă , trebuie luat în considerare un RMN. RMN-ul transesofagian este testul de elecție; are o sensibilitate mai mare .

Are o eficiență de 90% în detectarea vegetațiilor cardiace și este utilă și pentru detectarea abceselor miocardice și a mixomului atrial.

Ecografia abdomenului inferior poate fi utilă în cazurile în care se suspectează o leziune pelviană . Tomografia computerizată abdominală nu este la fel de sensibilă în această regiune din cauza artefactelor de reflexie de la oasele pelvine . Când alte teste sunt neconcludente, trebuie efectuată o clismă baritată cu urmărire a intestinului subțire pentru a exclude enterita regională. O clismă baritată trebuie luată în considerare la pacienții vârstnici; cu toate acestea, domeniul de aplicare al acestei proceduri este probabil limitat în cazul uropatiei libere (FO) Radiografiile tuturor articulațiilor trebuie solicitate la orice pacient cu afecțiuni articulare persistente și defecte anatomice documentate .

Proceduri invazive: Dacă toate testele neinvazive sunt negative, se recomandă o biopsie hepatică pentru a exclude granulomatoza cu hepatită. Biopsia ghidată laparoscopic îmbunătățește domeniul de aplicare permițând prelevarea de biopsii din zonele în care se observă anomalii la nivelul capsulei externe .

Aspirația măduvei spinării și biopsia sunt, de asemenea, recomandate ca teste invazive de rutină dacă toate studiile neinvazive sunt negative. Leucemia poate fi detectată în stadiile incipiente, la fel ca și limfomul în stadiul IV. Este esențial să se efectueze o cultură adecvată a măduvei spinării (vezi subsecțiunea „ Culturi ”), deoarece tuberculoza miliară, histoplasmoza, coccidioidomicoza și alte infecții fungice și micobacteriene invadează uneori măduva spinării .

ŞI

Utilizarea altor proceduri invazive depinde de constatările diagnostice , de istoricul pacientului și de constatările fizice efectuate până în acel moment. La pacienții vârstnici cu VSH ridicat și febră persistentă, se recomandă de obicei biopsia arterei temporale. Trebuie reținut faptul că, deoarece leziunile din arterita temporală pot fi omise, trebuie obținută o mostră mare de arteră temporală și trebuie examinate mai multe secțiuni arteriale .

În primele serii de cazuri de operație liberă de laparotomie (OFI), laparotomia diagnostică a fost frecvent recomandată . Odată cu apariția noilor tehnici de imagistică abdominală , această procedură invazivă este rar efectuată în zilele noastre ; cu toate acestea, ar trebui luată în considerare în anumite cazuri.

Pe lângă seriile complete de culturi, toate specimenele de biopsie trebuie colorate cu Brown - Brenn , Ziehl-Neelsen, argint metenamină, acid periodic - Schiff și argint Dieterle, precum și cu hematoxilină și eozină obișnuite. Secțiunile congelate trebuie obținute prin frotiu imunofluorescent, iar blocul de țesut rămas trebuie păstrat pentru studii viitoare .

subliniat faptul că , atunci când se constată simptome , semne sau o anomalie diagnostică specifică , toate celelalte teste diagnostice programate trebuie amânate și trebuie aplicată legea lui Sutton . De exemplu, dacă se constată o acumulare anormală de lichid la tomografia computerizată abdominală , atunci toate celelalte proceduri diagnostice sunt suspendate în timp ce se efectuează aspirația cu ac a posibilului abces. Dacă rezultatul este pozitiv, investigațiile suplimentare sunt inutile . *„ Banii”* au fost găsiți .

Comandarea unor teste suplimentare pentru o certitudine sporită este inutilă. Atunci când aveți îndoieli cu privire la necesitatea unor teste suplimentare, cel mai înțelept este să așteptați. În timp, febra pacientului se poate remite spontan sau pot apărea simptome - care ajută la identificarea cauzei.

TRATAMENTUL FUO

În trecut, mulți medici s-au opus utilizării antipireticelor în FUO, deoarece acești agenți maschează modelul febril . Cu toate acestea, așa cum s-a menționat deja în acest capitol , cu excepția unor cazuri foarte rare, modelul febril nu s-a dovedit a fi util în determinarea cauzei FUO.

În general , febra este legată Frisoanele , transpirația, oboseala și pierderea poftei de mâncare sunt simptome frecvente . Prin urmare, odată ce a fost documentată o febră reală , antipireticele pot fi administrate în aproape toate cazurile de febră de origine necunoscută (FUO) pentru a ameliora unele dintre simptomele pacientului în timp ce se efectuează testele de diagnostic . Pentru a evita modificările repetate ale valorilor termice inițiale , precum și tremurul și frisoanele recurente , aspirina, un AINS sau acetaminofenul trebuie administrate la intervale adecvate pentru a menține nivelurile terapeutice . În caz contrar , aceste antipiretice exacerbează simptomele febrei , în loc să le reducă .

Așa cum s-a discutat în Capitolul 1 , medicii prescriu adesea antibiotice . În cazurile de FUO, tentația de a administra antibiotice empirice de studiu este puternică. Această tentație trebuie evitată . Antibioticele sunt contraindicate până la stabilirea unui diagnostic specific . Utilizarea unui antibiotic empiric de studiu întârzie de obicei diagnosticul și este rareori curativă. Deoarece infecțiile sensibile ___ ------- la antibioticele convenționale reprezintă un procent mic din bolile care -- ----------produc FUO , tratamentul cu antibiotice nu este aproape niciodată eficient .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul febrei de origine necunoscută

1. Odată ce modelul febril a fost documentat, se poate utiliza un AINS, aspirină sau acetaminofen pentru a reduce febra.
2. Antibioticele empirice sunt contraindicate.
3. Glucocorticoizii trebuie utilizați numai atunci când infecția a fost exclusă. Antibioticele bogate pot masca manifestările infecției și pot întârzia tratamentul adecvat . Majoritatea infecțiilor care cauzează FUO necesită tratament antibiotic

prelungit și drenaj chirurgical . În absența unui diagnostic specific , medicii au dificultăți în a justifica tratamentul antibiotic prelungit și, prin urmare , antibioticele sunt frecvent întrerupte după 1 sau 2 săptămâni , permițând reapariția infecției .

Când cea mai probabilă explicație pentru FUO pare a fi o afecțiune a țesutului conjunctiv, se ia frecvent în considerare utilizarea glucocorticoizilor sistemici . Acești agenți sunt foarte eficienți în tratarea arteritei temporale și a polimialgiei reumatice , pot fi utili pentru boala Still și au fost utilizați pentru a trata complicații specifice ale lupusului eritematos . Cu toate acestea, deoarece acești agenți reduc semnificativ inflamația și modifică sistemul de apărare al gazdei , administrarea de glucocorticoizi...
Poate exacerba semnificativ infecțiile bacteriene, micobacteriene, fungice și parazitare . Prin urmare, înainte de a lua în considerare administrarea empirică de glucocorticoizi precum prednisolon, dexametazonă sau metilprednisolon, trebuie exclusă posibilitatea unei infecții . De asemenea, medicul trebuie să țină cont de numeroasele efecte secundare posibile ale utilizării prelungite de glucocorticoizi (sindromul Cushingoid, osteoporoză, necroză aseptică a șoldului, diabetul zaharat și infecțiile oportuniste) înainte de a supune pacientul cu FUO unui tratament prelungit cu steroizi sistemici .

PROGNOZĂ

Diagnosticul întârziat agravează prognosticul în cazurile de abces intraabdominal, tuberculoză miliară, infecții fungice diseminate și embolii pulmonare . Cu toate acestea, dacă aceste boli sunt excluse cu atenție, lipsa unui diagnostic după teste extinse este asociată cu o rată a mortalității la 5 ani de doar 3 % . Prognosticul este mai slab la pacienții vârstnici din cauza unui risc mai mare de malignitate. Prin urmare, odată ce clinicianul a finalizat bateria de diagnostic pentru FUO descrisă în acest capitol și dacă au fost excluse bolile grave, care pun viața în pericol, nu sunt necesare studii diagnostice suplimentare . Dacă febra persistă timp de 4 până la 6 luni, atunci trebuie repetată o serie de studii diagnostice .

■ FUO LA PACIENTUL INFECTAT CU HIV

Infecția primară cu HIV se poate manifesta cu febră prelungită la pacienții cu profil de risc adecvat (vezi Capitolul 17); trebuie luat în considerare un diagnostic de HIV . Markerii sanguini sunt negativi în stadiile incipiente ale infecției cu HIV ; prin urmare, PCR cantitativ pentru HIV este testul de diagnostic de elecție .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește febra de origine necunoscută la pacienții infectați cu HIV

1. Poate fi o manifestare a infecției primare cu HIV.
2. Este adesea primul simptom al unei infecții oportuniste.
3. Micobacteriile sunt cea mai frecventă cauză de infecție.
4. Citomegalovirusul este, de asemenea, frecvent, pe lângă *Cryptococcus* și *Toxoplasma.*
5. Limfomul non-Hodgkin este cea mai frecventă cauză non-infecțioasă.

În stadiile ulterioare ale infecției cu HIV , febra este o manifestare frecventă a infecțiilor oportuniste . În ordinea frecvenței, cele mai frecvente cauze ale febrei oportuniste la pacienții cu SIDA sunt infecțiile micobacteriene (*Mycobacterium tuberculosis , Mycobacterium avium - intracellulare și alte* micobacterii atipice), alte infecții bacteriene, citomegalovirus, *pneumonie cu Pneumocystis , toxoplasmoza* și infecția *criptococică și histoplasmoză. La* pacienții HIV-pozitivi din zonele endemice , trebuie luată în considerare și leishmanioza viscerală . Cauzele neinfecțioase includ limfomul non-Hodgkin și febra medicamentoasă. Câteva teste suplimentare justificate la pacientul HIV-pozitiv includ hemocultura micobacteriană, antigenul criptococic din sânge și PCR cantitativă pentru citomegalovirus . Histoplasmoza diseminată poate fi dificil de detectat și, din experiența autorului, este cel mai ușor de diagnosticat prin cultura măduvei osoase .

■ FEBRĂ LA PACIENȚII AFLĂȚI ÎN TRATAMENT INTENSIV CHIRURGICAL ȘI MEDICAL

Una dintre cele mai frecvente probleme întâlnite de specialiștii în boli infecțioase este evaluarea febrei la pacienții internați în unitatea de terapie intensivă medicală sau chirurgicală . Acești pacienți sunt de obicei în stare critică și au multiple cauze posibile pentru febra lor .

La pacientul postoperator, trebuie exclusă infecția plăgii. Toate plăgile chirurgicale trebuie examinate cu atenție pentru drenaj purulent, eritem , edem și sensibilitate. În perioada postoperatorie imediată (24 până la 48 de ore), *Streptococcus pyogenes* poate duce la șoc septic și bacteriemie severă , cu purulență minimă la locul intervenției chirurgicale. O colorație Gram a exudatului seros arată de obicei coci Gram-pozitivi în lanțuri. În perioada postoperatorie , *S. aureus și* agenți patogeni nosocomiali precum Pseudomonas , *Klebsiella* și *Escherichia coli* sunt asociați cu infecția plăgii .

Terapia antibiotică adecvată este de obicei ghidată de cultură și colorare Gram . Terapia antibiotică empirică trebuie să includă acoperire cu germeni Gram-pozitivi și Gram-negativi. La pacienții care au suferit perforație intestinală, dezvoltarea abceselor intraabdominale este o cauză frecventă a febrei și trebuie solicitată o tomografie computerizată abdominală pentru a exclude această posibilitate.

Deoarece majoritatea pacienților de la ATI sunt intubați, bacteriile care colonizează nazofaringele pot pătrunde mai ușor în bronhii și parenchimul pulmonar, provocând bronșită și pneumonie . Așa cum este descris mai detaliat în Capitolul 4 , colorația Gram a sputei este esențială pentru diferențierea colonizării de infecția propriu-zisă . Prezența unui singur organism pe colorația Gram , combinată cu mai mult de 10 neutrofile per câmp de mare putere, sugerează puternic infecția . Cultura sputei identifică organismul cauzator și sensibilitățile sale la antibiotice . Alți parametri utili pentru diferențierea colonizării de infecție de diagnostic sunt radiografia toracică și gazele sanguine arteriale. Prezența unui nou infiltrat susține diagnosticul de pneumonie , pe lângă reducerea PaO2 . arterial.

Pacienții din ATI au de obicei unul sau două catetere intravenoase , pe lângă o linie arterială. Aceste linii prezintă întotdeauna risc de infecție, iar sepsisul asociat cateterului este o cauză frecventă a febrei în ATI.
ATI.
Când apare o nouă febră, toate liniile intravenoase și arteriale trebuie examinate pentru eritem , căldură și exudat. În special la pacienții care au dezvoltat șoc, toate liniile trebuie înlocuite și trebuie administrată o acoperire antibiotică empirică adecvată .

Staphylococcus aureus , Streptococcus epidermidis și bacilii gram-negativi sunt principalele cauze ale sepsisului asociat cateterului. Acoperirea antibiotică inițială trebuie să includă vancomicină și o cefalosporină de generația a treia. Acoperirea antibiotică empirică trebuie individualizată în funcție de flora bacteriană prevalentă din fiecare ATI și de istoricul antibiotic al pacientului. Pacienții care au fost spitalizați pentru perioade lungi de timp și au primit mai multe antibiotice prezintă risc de candidemie , în special dacă microorganismele au crescut în două sau mai multe culturi periferice . Acești pacienți trebuie acoperiți empiric cu fluconazol sau o echinocandina (caspofungină, anidulafungină sau micafungină) , în funcție de rezultatele hemoculturii.

O altă cauză infecțioasă majoră a febrei în

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește febra la pacientul din unitatea de terapie intensivă

1. Febra este mult prea frecventă la pacienții din unitatea de terapie intensivă.

2. O metodă sistematică de diagnostic este esențială .

3. Principalele locuri de infecție includ:

a) Plămânii (este esențial să se diferențieze colonizarea de infecție).

b) Sonde intravenoase și intraarteriale.

c) Tractul urinar (cu risc crescut după cateterizarea vezicii urinare prelungită).

d) Răni (în special în perioada postoperatorie timpurie).

e) Sinusurile (la pacienții cu sonde nazotraheale)

4. Cauzele non-infecțioase includ embolii pulmonare , febra medicamentoasă și hemoragiile vechi.

5. Antibioticele empirice trebuie delimitate pe baza rezultatelor culturilor.

6. Acoperirea prelungită cu antibiotice cu spectru larg predispune la colonizarea cu bacterii rezistente, fungemie, colită cauzată *de Clostridium difficile* și alergii medicamentoase.

Pacienții cu catetere urinare dezvoltă infecții ale tractului urinar în decurs de 30 de zile (vezi Capitolul 9) . Prin urmare, analiza urinei și urocultura ar trebui să facă parte din investigațiile medicale în cazurile de febră la pacienții cu catetere urinare .

La pacienții cu sonde nazogastrice sau cei intubați prin nări , orificiul care drenează sinusurile se poate obstrucționa. Această afecțiune poate duce la sinuzită și febră. Prin urmare, investigațiile la acești pacienți cu febră trebuie să includă radiografii sinusale. Dacă se descoperă sinuzită, sonda trebuie îndepărtată din nări și trebuie instituită o acoperire antibiotică adecvată (vezi Capitolul 5) .

De asemenea , trebuie luate în considerare cauzele non - infecțioase ale febrei . Așa cum s-a menționat anterior în acest capitol , embolia pulmonară se poate manifesta prin febră. Pacienții din ATI primesc adesea un număr mare de medicamente și, prin urmare, prezintă un risc crescut de a dezvolta febră indusă de medicamente. Toate medicamentele trebuie revizuite și, acolo unde este posibil, schimbate sau întrerupte .

O altă cauză a febrei subgrade persistente sunt colecțiile de sânge nedrenate. Aceste colecții pot fi identificate prin tomografie computerizată. De obicei, nu necesită drenaj, dar este nevoie de timp pentru ca acestea să fie complet reabsorbite.

Febra la pacienții internați la ATI necesită o abordare sistematică a diagnosticului și utilizarea judicioasă a antibioticelor. Prea des , pacienții sunt tratați inutil pentru perioade prelungite cu antibiotice cu spectru larg . Acest lucru duce la selectarea unor agenți patogeni bacterieni extrem de rezistenți și predispune, de asemenea, pacienții la candidemie și colită *cu Clostridium difficile .*

Acoperirea empirică cu antibiotice trebuie descrisă odată ce rezultatele culturilor sunt disponibile. Comunicarea strânsă între personalul de la ATI și medicul consultant în boli infecțioase este esențială pentru îngrijirea optimă a pacientului febril din ATI.

LECTURI SUGESTIATE

Blockmans D, Knockaert D, Maes A. și colab. Valoarea clinică a tomografiei cu emisie de pozitroni cu [(18)F]fluoro-deoxiglucoză pentru pacienții cu febră de origine necunoscută. *Clin Infect Dis.* 2001;32:191-196.

Bujak JS, Aptekar RG, Decker JL, Wolff SM. Artrita reumatoidă juvenilă se manifestă la adult sub formă de febră de origine necunoscută. *Medicine (Baltimore).* 1973;52:431-444.

de Kleijn EM, Vandenbroucke JP, van der Meer JW. Febră de origine necunoscută (FUO). I A. Studiu prospectiv multicentric efectuat pe 167 de pacienți cu FUO, utilizând criterii epidemiologice fixe de includere. Grupul de studiu Olandez privind FUO. *Medicine (Baltimore).* 1997;76:392-400.

Ghose MK, Shensa S, Lerner PI. Arterita vârstnicilor (arterita cu celule gigante) și febră de origine inexplicabilă. *Am J Med.* 1976;60:429-436.

Larson EB, Featherstone HJ, Petersdorf RG. Febră de origine nedeterminată : diagnostic și urmărire a 105 cazuri, 1970-1980. *Medicine (Baltimore).* 1982;61:269-292.

Marik PE. Febră la ATI. *Chest.* 2000;117:855-869.

Mayo J, Collazos J, Martinez E. Febră de origine necunoscută în contextul infecției cu HIV: ghiduri pentru o abordare rațională. *AIDS Patiem Care STDS.* 1998;12:373-378.

Mueller PS, Terrell CL, Gertz MA. Febră de origine necunoscută cauzată de mielom multiplu: raport a 9 cazuri. *Arch Intern Med.* 2002; 162:1305-1309.

Petersdorf RG, Beeson PB. Febră de origine inexplicabilă: raport asupra a 100 de cazuri. *Medicine (Baltimore).* 1961;40:1-30.

Vanderschueren S, Knockaert D, Adriaenssens T, și alții. De la o boală febrilă prelungită la febră de origine necunoscută: provocarea continuă. *Arch Intern Med.* 2003;163:1033-1041.

Zenone T. Febră de origine necunoscută la adulți: evaluarea a 144 de cazuri într-un spital neuniversitar. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:632-638.

Infecții pulmonare

Timp recomandat pentru finalizare: 3 zile

Frederick Southwick, MD

■ PNEUMONIE ACUTĂ

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Ce factori predispun gazda la dezvoltarea pneumoniei?*
2. *Care sunt simptomele, semnele și testele de diagnostic care ajută la diferențierea pneumoniei virale de cea bacteriană?*
3. *Care este scopul colorației Gram și ce parametri sunt utilizați pentru a evalua dacă proba de spută este adecvată?*
4. *Cum ar trebui să interpreteze medicul cultura din spută și ar trebui obținute culturile din spută în absența colorației Gram a sputei?*
5. *Care sunt unele dintre dificultățile întâmpinate atunci când se încearcă determinarea cauzei pneumoniei acute?*
6. *Cât de utilă este o radiografie toracică în determinarea cauzei specifice a pneumoniei?*
7. *Cât de des ar trebui repetată o radiografie toracică și cât timp persistă modificările?*
   constatări radiologice legate de pneumonia acută?
8. *Ce scheme de tratament cu antibiotice sunt recomandate pentru terapia empirică a pneumoniei dobândite în comunitate și de ce?*

GRAVITATE POSIBILĂ

Pneumonia acută este o boală care pune viața în pericol și necesită diagnostic și tratament prompt. Întârzierea tratamentului cu antibiotice crește riscul unui rezultat fatal.

PNEUMONIA ACUTĂ

Prevalența

În fiecare an , în Statele Unite sunt raportate între două și trei milioane de cazuri de pneumonie . Estimările sugerează că pneumonia este responsabilă pentru peste 10 milioane de vizite medicale , 500.000 de spitalizări și 45.000 de decese anual. În total, 258 de persoane la 100.000 necesită spitalizare din cauza pneumoniei , iar numărul crește la 962 la 100.000 în rândul persoanelor de 65 de ani și peste . Se estimează că una din 50 de persoane peste 65 de ani și una din 20 de persoane peste 85 de ani dezvoltă pneumonie în fiecare an . Pneumonia este cea mai frecventă în lunile de iarnă.

Cauze

Îmbunătățirile tehnicilor de diagnostic au arătat că numărul agenților patogeni care cauzează pneumonie acută este în continuă creștere (Tabelul 4.1) .

Principala cauză a pneumoniei acute dobândite în comunitate rămâne Streptococcus *pneumoniae ,* urmat de *Haemophilus influenzae . Mycoplasma și Chlamydia pneumoniae* sunt , de asemenea, responsabile pentru un procent semnificativ de pneumonii acute. Staphylococcus *aureus* este un agent patogen dobândit în comunitate neobișnuit,

dar

Tabelul 4.1. Cauze frecvente ale pneumoniei acute

Microorganism	Cazuri (%) [până la]
Streptococcus pneumoniae	16 până la 60
Haemophilus influenzae	3 până la 38
Alți bacili gram-negativi	7 până la 18
Legionella spp.	2 până la 30
Chlamydia pneumoniae	6 până la 12
Mycoplasma	1 până la 20
Stafilococul auriu	2 până la 5
Gripa A și B	—
Gripă	—
Virus respirator sincițial	—
Anaerobi (de obicei combinați)	—

[la] Din seria publicată de pneumonie bacteriană.

pneumonie asociată ventilatorului . Bacteriile gram-negative, altele decât *H. influenzae,* sunt , de asemenea, o cauză mai puțin frecventă de pneumonie dobândită în comunitate , cu excepția pacienților cu boli pulmonare sau alcoolism . Pneumonia gram-negativă se dezvoltă cel mai adesea în spitale și aziluri de bătrâni. Speciile *de Legionella* au o importanță variabilă, în funcție de sezon și zona geografică . Anaerobii, cum ar fi streptococii și Bacteroides anaerobi , pot provoca pneumonie acută în urma aspirării conținutului oral. Unii agenți patogeni virali comuni includ gripa, parainfluenza și virusul sincițial respirator .

Patogeneză și patologie

În condiții normale, arborele traheobronșic este steril . Căile respiratorii au o serie de mecanisme de protecție care împiedică pătrunderea agenților patogeni (Figura 4.1 A):

1. nazale conțin cornette și vilozități care rețin particule străine .
2. Epiglota acoperă traheea și împiedică pătrunderea secrețiilor sau a alimentelor în ea .
3. Arborele traheobronșic conține celule care secretă mucină. Această mucină conține o serie de compuși antibacterieni, inclusiv anticorpi imunoglobulină A, defensine, lizozime și lactoferină. Mucina este, de asemenea, lipicioasă și captează bacteriile și alte particule străine care reușesc să treacă prin epiglotă .
4. Cilia care căptușește pereții interiori ai traheei și bronhiilor se mișcă rapid , acționând ca o bandă transportoare care mută mucina din arborele traheobronșic în laringe.

Când volume semnificative de lichid sau **particule** mari ajung în trahee , reflexul de tuse se activează, iar conținutul nedorit este expulzat rapid din arborele traheobronșic .

6. Dacă agenții patogeni reușesc să depășească toate - mecanismele de protecție menționate anterior și să pătrundă în alveole , aceștia dau peste un spațiu care, în circumstanțe normale, este uscat și relativ neprimitor. Prezența unui agent patogen invadator induce pătrunderea neutrofilelor și macrofagelor alveolare care ingerează și distrug organismele infecțioase. În acest spațiu se găsesc imunoglobulinele și complementul . Agenții tensioactivi au , de asemenea, o funcție de protecție .
7. Canalele limfatice adiacente alveolelor servesc drept barieră pentru a drena acest spațiu și pentru a transporta lichid , macrofage și limfocite către chisturile limfatice mediastinale .

Agenții patogeni bacterieni pătrund de obicei în plămâni prin aspirarea florei orale sau prin inhalarea unor picături mici aerosolizate (<3 μm în diametru) care pot fi transportate în fluxul de aer către alveole . Odată ce agentul patogen preia controlul, se activează o serie de răspunsuri inflamatorii . Aceste răspunsuri sunt...

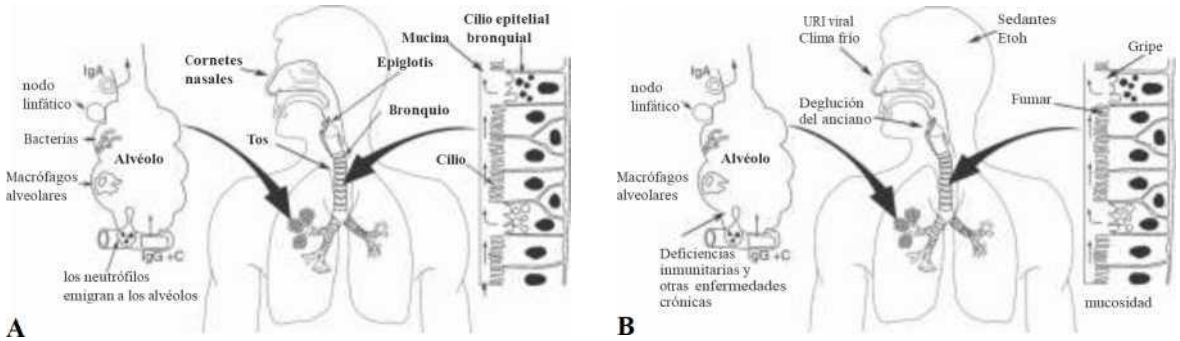


Figura 4.1. **A.** Defensa del huésped en el tracto respiratorio. **B.** Factores que interfieren con las defensas del huésped en el tracto respiratorio.

PUNCTE CHEIE

Despre mecanismele de protecție ale plămânilor

1. Arborele traheobronșic este în general steril.
2. Cornicele nazale captează particulele străine, iar epiglota acoperă traheea.
3. Mucina are activitate antibacteriană, iar cilii transportă mucina în afara plămânilor.
4. Tusea expulzează corpurile străine care pătrund în arborele traheobronșic.
5. Alveolele pot transporta leucocite polimorfonucleare (PMN), macrofage, imunoglobuline și complemente care distrug agenții patogeni invadatori.
6. Sistemul limfatic drenează macrofagele și PMN-urile în chisturile limfatice mediastinale.

Aceștia au studiat mai atent pneumonia atribuită S. *pneumoniae* .

În primul rând , lichidul edemic se revarsă în alveole , oferind un mediu de cultură excelent pentru creșterea bacteriană ulterioară. Lichidul se acumulează și se varsă în alveolele ADIACENTE prin porii Kohn și bronhiolele terminale, rezultând răspândirea centrifugă a infecției . Tusea și mișcarea fizică a respirației facilitează această răspândire .

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza pneumoniei

1. Agenții patogeni sunt aspirați sau inhalați sub formă de picături mici, aerosolizate.
2. Invazia bacteriană a alveolelor induce
   a) lichid edematic care se răspândește la alte alveole prin porii lui Kohn
   b) infiltrare de leucocite și globule roșii urmată de macrofage.
3. Infecția se răspândește centrifug:
   a) Noi regiuni din periferie apar roșii („hepatizare roșie").
   b) Cele mai vechi regiuni sunt centrale și apar gri („hepatizare gri").
4. Pneumonia streptococică nu provoacă distrugerea permanentă a țesuturilor.
5. *Staphylococcus aureus* , bacile gram-negative și anaerobii provoacă leziuni permanente.

Apoi , leucocitele polimorfonucleare (PMN) și unele globule roșii încep să se acumuleze în spațiul alveolar. În timp , acestea umplu această regiune și formează o zonă de consolidare .

Macrofagele pătrund în leziuni și ajută PMN-urile să elimine infecția . Histopatologia relevă zone de vechime variabilă. Regiunile cele mai distale reprezintă cele mai recente zone de infecție . Acolo predomină lichidul edematic , PMN-urile și globulele roșii . La microscopia cu putere redusă , această regiune are un aspect similar cu arhitectura ficatului (un efect numit „ hepatizare *roșie* "). Regiunile centrale, mai vechi, au PMN-uri și macrofage mai dens populate . Această regiune are o culoare mai gri și formează „ zona gri de hepatizare ".

Agenții patogeni pulmonari prezintă diferențe marcante în capacitatea lor de a invada și distruge parenchimul pulmonar . S. *pneumoniae provoacă* necroză tisulară minimă și este asociată cu cicatrici puține sau deloc. Recuperarea completă a funcției pulmonare este norma. S. *aureus eliberează proteaze care distrug permanent țesutul. Bacilii Gram-negativi și* bacteriile anaerobe pot provoca , de asemenea, distrugerea permanentă a țesuturilor .

Factori predispozanți

Majoritatea pneumoniilor bacteriene sunt precedate de o infecție virală a tractului respirator superior (Figura 4.1B). Este bine cunoscut faptul că virusul gripal predispune la pneumonie - cauzată de *S. pneumoniae* și *S. aureus* . Infecțiile virale ale tractului respirator superior pot afecta epiteliul bronșic și cilii.

Deteriorarea celulară mediată de virus duce , de asemenea, la producerea de lichid seros care se poate acumula în alveolele pulmonare , servind ca un mediu de cultură excelent pentru bacterii. Vâscozitatea scăzută a acestui fluid , combinată cu motilitatea ciliară redusă, permite exudatului viral să transporte bacteriile nazofaringiene din epiglotă în plămâni. Fumatul dăunează , de asemenea, celulelor epiteliale bronșice și... Aceasta afectează funcția mucociliară. Prin urmare, fumătorii - prezintă un risc mai mare de a dezvolta pneumonie . Defectele congenitale ale funcției ciliare (cum ar fi sindromul Kartagener) și bolile care duc la mucus foarte vâscos (cum ar fi fibroza chistică) predispun pacienții la pneumonie recurentă .

O tuse activă și o funcție epiglotică normală împiedică de obicei pătrunderea conținutului nazofaringian în arborele traheobronșic . Cu toate acestea, medicamente precum alcoolul, sedativele și anestezicele pot scădea nivelul de conștiență și pot afecta aceste funcții, predispunând pacientul la pneumonie . Persoanele în vârstă, în special după un accident vascular cerebral, dezvoltă frecvent dificultăți la înghițire care le predispun la aspirație . În plus , persoanele în vârstă prezintă o imunitate umorală și celulară redusă , ceea ce le face mai susceptibile la pneumonie virală și bacteriană .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește factorii care predispun la pneumonie

1. Infecțiile virale lezează cilii și produc un exudat seros care poate transporta bacteriile nazofaringiene în alveole.
2. Fumatul deteriorează celulele epiteliale bronșice și afectează funcția ciliară.

3. Alcoolul și alte droguri deprimă tusea și funcția epiglotică.
4. Pacienții vârstnici au imunitate umorală și celulară scăzută și pot avea dificultăți la înghițire din cauza unui accident vascular cerebral.
5. Pacienții aflați sub tratament cu agenți imunosupresori și pacienții cu SIDA au imunitate umorală și celulară deprimată.
6. Pacienții cu boli cronice prezintă un risc crescut de pneumonie.
7. Vremea rece usucă membranele mucoase și crește răspândirea infecției de la persoană la persoană.

Pacienții cu producție afectată de imunoglobuline, funcție afectată a celulelor T și B și funcție a neutrofilelor și macrofagelor prezintă, de asemenea, un risc crescut de a - dezvolta pneumonie . Pacientii cu transplant de organe care primesc tratament cu agenți imunosupresori și pacienții cu SIDA sunt mai predispuși la pneumonie . Bolile cronice , cum ar fi mielomul multiplu , diabetul , insuficiența renală cronică și anemia falciformă , au fost asociate cu un risc crescut de pneumonie .

Se crede că vremea rece contribuie la dezvoltarea pneumoniei . Iar atunci când este și uscată , poate modifica vâscozitatea mucusului și eliminarea bacteriilor . De asemenea, vremea rece îi determină pe oameni să stea în case, o situație care facilitează răspândirea infecțiilor respiratorii de la persoană la persoană .

Semne și simptome

CAZUL 4.1

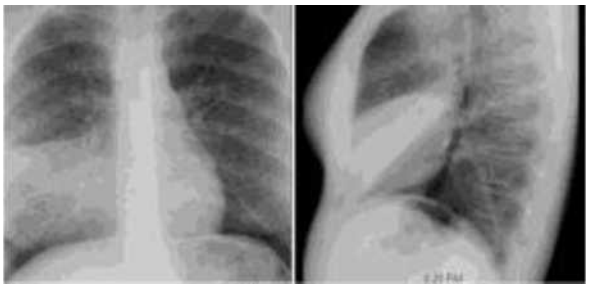
*O **femeie în vârstă de 55 de ani** a fost consultată pentru prima dată într-o secție de urgență în decembrie, acuzând tuse seacă, congestie nazală și febră. De asemenea, a raportat dureri musculare și articulare severe și dureri de cap generalizate. În istoricul său epidemiologic, a menționat că și-a consultat recent nepoții, care aveau febră mare și se plângeau de dureri musculare.*

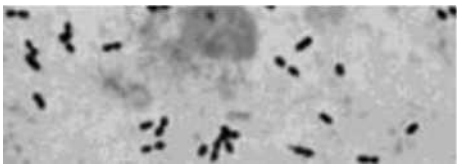
Examenul fizic a relevat următoarele rezultate pozitive: temperatură de 39°C; faringită eritematoasă, secreții nazale transparente; sensibilitate musculară difuză. Radiografia toracică (CXR) a fost în limite normale.

*La trei zile după începerea tratamentului clinic pentru boala sa, s-a observat o ameliorare a tusei, durerilor musculare și articulare; cu toate acestea, în a patra **zi** , a dezvoltat febră mare (40°C), precedată de frisoane și clănțănit de dinți. În acea zi, tusea sa a devenit productivă, cu spută opacă, de culoarea ruginii, și a început să prezinte dificultăți respiratorii.*

La repetarea examenului fizic, aceasta avea o temperatură de 40,6°C și o frecvență respiratorie de 36 de respirații pe minut. Per total, femeia părea foarte bolnavă și anxioasă, având dificultăți în a respira. Plămânii ei erau ușor obtuzi la percuție, cu modificări de la E la A, crepitații și ronhi localizați în lobul inferior stâng.

Numărul de leucocite periferice (leucocite) a fost de 16.000/mm3 · cu 68% PMN și 20% forme imature.





4» •

B.

Figura 4.2. Pneumonie pneumococică: **A.** Radiografie toracică care prezintă un infiltrat lobar clasic (prin amabilitatea Dr. Pat Abbitt, Universitatea din Florida); și **B.** Colorație Gram a sputei care prezintă *Streptococcus pneumoniae.* Observați că cocii sunt grupați spre un singur punct, explicând termenul „în formă de lancetă". *Vedeți imaginea color din Planșa 1.*

*(benzi și metamielocite), 8% limfocite și 4% **monocite** . Colorația Gram a sputei a evidențiat numeroși diplococi Gram-pozitivi, în formă de lancetă, numeroși PMN (>10/câmp de mare putere) și nicio celule epiteliale scuamoase . O radiografie toracică a evidențiat un infiltrat lobular dens în lobul inferior stâng (Figura 4.2).*

În cazul 4.1, simptomele inițiale ale pacientului sugerează o boală virală care implică tractul respirator superior (rinită și tuse seacă); sistemul nervos central (SNC) sau sinusurile, sau ambele

(durere de cap); și sistemul musculo-scheletic (mialgii și artralgii). Aceste simptome sunt de obicei atribuite unei afecțiuni asemănătoare gripei. O serie de virusuri pot explica aceste simptome , inclusiv cele de gripă, parainfluență, adenovirus și virus respirator sincițial (cel mai frecvent la copii , dar observat și la persoanele în vârstă și la pacienții cu [neclar - posibil „afecțiune cardiacă profundă" sau „risc ridicat"]). transplant), rinovir us (de obicei mai puțin sever) și enterovir us .

Ulterior, în decurs de 24 de ore, acest pacient a prezentat debutul brusc al unei noi constelații de simptome . Debutul noii boli poate fi clasificat ca fiind acut. O boală descrisă ca „ acută ″ *indică faptul că semnele* și simptomele se dezvoltă în decurs de 24 până la 48 de ore. Simptomele care se dezvoltă pe parcursul a 3 zile până la o săptămână sunt de obicei clasificate ca subacute, iar cele care progresează mai lent (de la 3 săptămâni la mai multe luni) sunt clasificate ca cronice .

Atunci când generează o listă de posibili agenți cauzali, specialiștii în boli infecțioase folosesc adesea rata de progresie a bolii pentru a restrânge posibilitățile. Pneumoniile sunt de obicei clasificate în două grupe: acute și cronice . Aproape toate pneumoniile bacteriene și virale se dezvoltă rapid ; infecțiile fungice și micobacteriene tind să se dezvolte într-un ritm mai lent . Pneumonia acută poate fi clasificată drept „tipică " sau „ atipică ″ . Pneumonia atipică este caracterizată printr -o atipică tinde să aibă un debut mai lent al simptomelor , cu simptome mai severe , o tuse productivă și o consolidare densă pe radiografia toracică , așa cum se observă în cazul 4.1. Pneumonia atipică tinde să aibă un debut mai lent (adesea subacută), simptomele tind să fie mai puțin severe, tusea produce puțină spută, iar radiografia toracică relevă de obicei un model... interstițială . În cele din urmă , infecții pulmonare

Acestea sunt împărțite în infecții comunitare și infecții nosocomiale. „Infecția comunitară" este definită ca o infecție care se dezvoltă la un pacient care nu a fost spitalizat recent (>14 zile) sau care se află într-o unitate de îngrijire pe termen lung .

Deși simptomele , semnele și constatările de la RXT se suprapun în cazurile de pneumonie acută dobândită în comunitate, anumite caracteristici clinice cheie sunt utile în ghidarea determinării celor mai probabile cauze (Tabelul 4.2). Generarea unei liste diferențiale logice a ! |_ 1 _ _ JL z _ ... .z_ I- -1! z ...1 _ ..... 1 .!!_ z ljL ____ __ !

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește clasificarea pneumoniei

Pneumoniile sunt clasificate după

1. Ritmul bolii:

a) Acut: simptomele se dezvoltă în 24 până la 48 de ore.

b) Cronică: simptomele progresează pe parcursul a 3 săptămâni sau mai mult.

2. Constelații de simptome specifice:

a) Tipic: debut rapid, simptome mai severe, tuse productivă, consolidare densă la radiografia toracică (CXR).

b) Atipic: cu debut puțin mai lent, simptome mai puțin severe, tuse neproductivă, model interstițial la radiografia toracică.

3. Mediul în care s-a contractat pneumonia:

a) Dobândit în comunitate: pacientul nu a fost recent (>14 zile) internat într-un spital sau într-o unitate de îngrijire cronică.

b) Nosocomială: pacientul se află într-un spital în momentul în care se dezvoltă infecția.

Următoarele sunt câteva dintre simptomele care ar trebui verificate:

1. Tuse. Frecvența tusei trebuie documentată, precum și durata acesteia.

Producția și culoarea sputei. O tuse seacă sau una care produce spută puțină sugerează pneumonie atipică ; o tuse care produce spută de culoarea ruginii sugerează o posibilă * *Chlumbarus pneumoniae *.* În cazuri de spută groasă, „gelatinoasă roșie" a fost raportată. *Klebsiella pneumoniae ; sputa* verde este cel mai frecvent întâlnită la pacienții cu pneumonie cauzată de *H. influenzae* și *Pseudomonas aeruginosa* (de obicei un agent patogen nosocomial sau unul găsit în Pacienți cu fibroză chistică). Hemoptizia francă se observă în tuberculoza cavității, abcese și carcinom pulmonar. Trebuie menționat că există o suprapunere marcată a sputei, caracteristică diferitelor forme de pneumonie , iar aceste observații nu pot fi considerate specifice .

2. Disconfort toracic. Durerea toracică pleuritică (durere legată de inspirația profundă) este descrisă clasic la pacienții cu *pneumonie .* Durerea este de obicei ascuțită și înțepătoare. *Deoarece* parenchimul pulmonar nu are nervi sensibili

În ceea ce privește durerea, prezența durerii în piept indică inflamația pleurei parietale. Când diafragma este inflamată, durerea poate imita colecistita sau apendicita, iar uneori acest tip de durere necesită o laparotomie exploratorie . Anaerobi, *S. pyogenes* și

Cuadro 4.2. Características clínicas de la neumonía aguda adquirida en la comunidad clasificadas por causa

Agente causante	Síntomas clásicos	Hallazgos radiográficos típicos
Streptococcus pneumoniae	Esputo color óxido, escalofríos, dolor pleurítico en pecho	Infiltrado lobular, broncogramas de aire
Haemophilus influenzae	Surgimiento más gradual, se observa en fumadores con COPD	Infiltrados lobulares o en forma de parche
Staphylococcus aureus	Después de la neumonía por gripe, enfermedad aguda que progresa	Bronconeumonía, absceso pulmonar, neumotórax y empiema
Neumonía por aspiración	Después de la pérdida de conciencia, reflejo faríngeo deficiente, deglución anormal; esputo con mal olor	Consolidación densa (mayor en el lóbulo inferior derecho que en el izquierdo o en el segmento posterior de los lóbulos superiores); después, absceso pulmonar y empiema
Legionella pneumophila	Tos seca, síntomas gastrointestinales, confusión	Neumonía lobular, caries en pacientes con deficiencias inmunitarias
Neumonía atípica	Síntomas de leves a moderados, tos seca, el examen pulmonar suele ser normal	Bronconeumonía en forma de parche en el lóbulo inferior

COPD = enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Staphylococcus aureus este un alt agent patogen care se poate răspândi și la pleură și poate provoca dureri în piept. Durerea pleuritică este, de asemenea, caracteristică pleurodiniei , un sindrom dureros cauzat de enterovirusuri, coxsackievirusuri și echovirusuri .

3. **Frisoane.** Frisoane ușoare apar în majoritatea afecțiunilor febrile . Cu toate acestea , frisoanele care produc tremuratul dinților și tremuratul în pat sunt indicative pentru frisoane reale și sunt de obicei asociate cu bacteriemie. Acest simptom este foarte important, iar pacienții pot raporta adesea momentul exact al primului frison . Un singur frison este regula în *infecția pneumococică ;* frisoane multiple sunt mai tipice pentru S. aureus , *anaerobi* , specii *de Klebsiella* și *S. pyogenes . H. influenzae provoacă* rareori *frisoane* .
4. **Dificultăți respiratorii.** Dacă se raportează o creștere a dificultății de respirație , aceasta sugerează un schimb alveolar de oxigen afectat , indicând o infecție severă . Unii pacienți prezintă dificultăți de respirație ca urmare a durerii toracice pleuritice , care limitează capacitatea de a respira profund. Pentru a evita
   În caz de durere, pacienții pot respira rapid și superficial, iar acest model de respirație poate fi interpretat ca dispnee.
5. **Epidemiologie.** Colectarea atentă a informațiilor epidemiologice de bază este de obicei utilă . O serie de factori de mediu predispun la pneumonie .
   Examinați cu atenție expunerea la animale, inclusiv contactul cu vânat, păsări , lilieci și rozătoare (vezi Capitolul 13). Expunerea la unități de aer condiționat exterioare sau la șantiere de construcții (pneumonia cu Legionella) trebuie identificată. Istoricul călătoriilor poate fi util . De exemplu, călătoria în sud-estul Statelor Unite poate duce la coccidioidomicoză, iar călătoria în valea râului Ohio poate crește posibilitatea apariției histoplasmozei. Deoarece multe boli respiratorii se răspândesc de la o persoană la alta, verificați istoricul expunerii la membrii familiei sau prietenii care suferă de boli. De asemenea, trebuie obținut istoricul ocupațional și sexual .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește istoricul pneumoniei

1. **Tuse.** Frecvența, producția de spută, culoarea și grosimea - sputei.
2. **Durere în piept.** Durerea ascuțită la inspirație profundă sugerează adesea afectarea pleurală. Se observă la *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus , Streptococcus pyogenes,* anaerobi, coxsackievirus și echovirus.
3. **Frisoane.** Frisoane însoțite de tremurături în pat, un atac de frisoane la *S. pneumoniae* , mai mult de unul la *S. aureus , Klebsiella* spp., *S. pyogenes* și anaerobi.
4. **Dificultăți de respirație.** Acestea pot fi un simptom îngrijorător și pot rezulta din durerea toracică pleuritică, mai degrabă decât din schimbul deficitar de gaze.
5. **Epidemiologie.** Istoric de călătorii, expunere la animale, expunere la persoane cu boli respiratorii, istoric ocupațional și sexual.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește examenul fizic în pneumonie

1. Frecvența respiratorie >30/min, tensiunea arterială <90 mmHg, pulsul >125/min și temperatura <35°C sau >40°C sunt constatări cu prognostic nefavorabil.
2. Starea mentală depresivă și rigiditatea gâtului sugerează - meningită bacteriană.
3. Auscultația pulmonară subestimează adesea extinderea pneumoniei:

a) Zgomotele respiratorii bronșice și egofonia sugerează consolidare.
b) Matitatea la percuție indică consolidare sau revărsat pleural.
c) Revărsatul pleural este însoțit de o scădere a zgomotelor respiratorii și, în unele cazuri, de frecare pleurală.

pentru o posibilă pneumonie , trebuie efectuat un examen fizic amănunțit . Semnele vitale sunt utile în determinarea severității bolii. O frecvență respiratorie mai mare de 30 de respirații pe minut, o tensiune arterială sistolică mai mică de 90 mmHg, un puls mai mare de 125 de bătăi pe minut și o temperatură mai mică de 35°C sau mai mare de 40°C sunt semne de prognostic slab . O stare mentală deprimată este, de asemenea, asociată cu un prognostic slab .

Examinarea urechii , nasului și gâtului poate dezvălui leziuni veziculare sau crustoase, compatibile cu *herpesul bucal* , o infecție care se poate reactiva ca urmare a stresului bolii primare. Rigiditatea gâtului asociată cu o stare mentală deprimată poate indica dezvoltarea meningitei bacteriene, o posibilă complicație a pneumoniei pneumococice .

Adesea, auscultația pulmonară nu detectează extinderea infecției , iar când se suspectează pneumonie , examenul fizic trebuie urmat de o radiografie toracică. Se POATE observa asimetrie a mișcărilor toracice . cu scăderea mișcării în partea dreaptă a plămânilor în pneumonie . Când infecția a progresat spre consolidare , ca în cazul 4.1, umplerea parenchimului pulmonar cu exudat modifică conducerea sunetului . Fluxul de aer din bronhii este condus prin acest fluid în peretele toracic , producând sunete respiratorii bronșice și tubulare. Când pacientului i se cere să pronunțe „*E*", El aude un sunet „A" la auscultație (egofonie) . Percuția peretelui toracic relevă, de asemenea , matitate în zonele de consolidare . Matitatea la percuție Legat de o creștere a zgomotelor respiratorii : i- de revărsat pleural. Se poate auzi o „frecare a pielii" deasupra locului de consolidare , indicând inflamația pleurală .

Constatări de laborator

Examenul fizic nu este fiabil pentru diagnosticarea pneumoniei . Dacă pneumonia este un diagnostic posibil , trebuie efectuată o radiografie toracică pentru a confirma sau exclude boala. Modelul radiografic poate servi ca un ghid aproximativ pentru
1 Eu, eu , 1 · IIII
Posibilii agenți cauzali; cu toate acestea, utilizarea agenților imunosupresori (care au ca rezultat neutropenie, scăderea imunității mediate celular și suprimarea funcției macrofagelor) poate modifica semnificativ aspectul radiologic tipic al anumitor agenți patogeni . Pacienții cu SIDA prezintă , de asemenea , radiografii atipice .

Au fost descrise cinci modele clasice :

1. **Pneumonie lobară.** Se referă la densitatea radiologică omogenă care afectează un segment anatomic altul decât plămânul (figura 4.2). Infecția își are originea în alveole . Pe măsură ce se răspândește, această formă de infecție respectă limitele anatomice ale plămânului și nu traversează fisurile. Pneumonia lobară este cel *mai* frecvent întâlnită în cazul *H. pneumoniae* , H. *influenzae* și *Legionella* .
2. **Bronhopneumonia.** Forma de bronhopneumonie a infecției pulmonare își are originea în căile respiratorii mici și se răspândește în zonele adiacente (Figura 4.3). Infiltratele tind să fie neuniforme, implicând mai multe *zone* ale plămânului și extinzându -se în bronhii . Infiltratele nu sunt limitate la fisuri pulmonare. Bronhopneumonia este frecvent întâlnită la Staphylococcus aureus , *bacili* gram - *negativi* , *Mycoplasma , Chlamydia* și virusuri respiratorii.
3. **Pneumonie interstițială.** Infecțiile care provoacă inflamația interstițiului pulmonar au ca rezultat un infiltrat granular fin , difuz (Figura 17.2). Gripa și citomegalovirusul se prezintă frecvent cu acest model pe radiografia toracică. La pacienții cu SIDA, *infecția* cu Pneumocystis jirovecii are ca rezultat inflamația interstițială combinată cu creșterea lichidului alveolar , care poate semăna cu edemul pulmonar cardiogen . Tuberculoza diseminată se prezintă adesea cu infiltrate interstițiale micronodulare.
4. **Abces pulmonar.** Infecții pulmonare anaerobe .

Staphylococcus aureus provoacă adesea necroză tisulară extinsă, rezultând pierderea țesutului pulmonar și formarea de cavități umplute cu exudat inflamator (Figura 4.4). *Staphylococcus aureus* provoacă, de asemenea , necroză tisulară și poate forma leziuni în cavități.

5. **Leziuni nodulare.** Histoplasmoză, coccidioidomicoză Cistoza și criptococoza se pot prezenta ca leziuni nodulare în plămân (multiple sau unice) în Pneumonia hematogenă rezultată din endocardita pe partea dreaptă se prezintă de obicei cu leziuni de tip „ghiulea " care pot semăna cu un carcinom metastatic .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește radiografiile toracice în cazul pneumoniei

1. Dacă se suspectează pneumonie, trebuie efectuată întotdeauna o radiografie toracică (CXR).
2. Modelele radiografice pot fi atipice la pacienții care primesc imunosupresoare și la cei cu SIDA.
3. Au fost descrise cinci modele CXR:

a) **Model lobular.** *Streptococcus pneumoniae,*

Haemophilus influenzae și *Legionella.*

b) **Model de bronhopneumonie.** *Staphylococcus aureus,* microorganisme gram-negative, *Mycoplasma, Chlamydophila* și virale.

c) **Model interstițial.** Gripă și citomegalovirus, *Pneumocystis* , tuberculoză miliară.

d) **Abces pulmonar.** Anaerobi, *S. aureus.*

e) **Leziuni nodulare.** Fungice (histoplasmoză, coccidioidomicoză, criptococoză).

4. Modelele de pe radiografiile toracice sunt doar orientative aproximative. S-a observat că mai mulți agenți patogeni se suprapun considerabil.

Rolul CT- ului toracic este în evoluție , iar acest test s-a dovedit util în evidențierea mai clară a infiltrației interstițiale , a cavităților pulmonare , a nodulilor și a acumulărilor de lichid pleural .

Pacienții cu infiltrat care au vârsta sub 65 de ani , au stare mentală și semne vitale normale sau ușor alterate și pot fi tratați ambulatoriu (Figura 4.5). Colorația Gram și cultura sunt opționale la acești pacienți, pe lângă orice alte teste.

La pacienții cei mai grav bolnavi care sunt luați în considerare pentru spitalizare , trebuie efectuate teste suplimentare pentru a evalua severitatea bolii.

Trebuie efectuată o hemoleucogramă completă și diferențială . Pacienții cu pneumonie bacteriană au adesea un număr crescut de leucocite periferice și o deplasare la stânga . Când pneumonia pneumococică este însoțită de un număr scăzut de leucocite periferice (< 6.000), este mai probabil un rezultat letal . Constatările de anemie (hematocrit < 30 %) sunt de obicei un indiciu al unei boli cronice și sunt, de asemenea, asociate cu un prognostic mai slab .

De asemenea, trebuie evaluată oxigenarea sângelui. Trebuie determinată saturația oxigenului , iar dacă este prezentă depresia , trebuie efectuat un test de gaze sanguine arteriale . Acidoza sistemică (pH <7,35) și o presiune arterială parțială sub 60 mmHg sunt semne de prognostic slab . O depresie semnificativă a oxigenării reflectă pierderea funcției alveolare și lipsa de oxigen transferat către capilarele alveolare . Sângele deoxigenat trece din partea dreaptă în partea stângă a inimii , creând un șunt fiziologic dreapta-stânga .

Alți parametri metabolici ar trebui evaluați . Un nivel al azotului ureic din sânge (BUN) peste 30 mg/dl reflectă hipoperfuzie renală sau deshidratare (sau ambele) și reprezintă un rezultat prognostic negativ . Un nivel al sodiului din sânge sub 130 mEq/l reflectă creșterea secreției de hormon antidiuretic (ADH) ca - răspuns la scăderea volumului intravascular , precum și o boală pulmonară severă . Această valoare este un alt rezultat prognostic negativ , la fel ca și un nivel al glicemiei care depășește 250 mg/dl. Înainte de inițierea tratamentului cu antibiotice, trebuie recoltate două hemoculturi . Hemoculturile pozitive identifică definitiv cauza bolii. Hemoculturile sunt pozitive în 1 până la 16% din cazurile de pneumonie dobândită în comunitate .

Sputa necesită o analiză atentă și oferă adesea indicii utile pentru un posibil diagnostic. Probele de spută sunt frecvent contaminate cu bacterii și celule din nazofaringe, ceea ce face dificilă interpretarea culturilor . În mod ideal, recoltarea sputei ar trebui supravegheată de un medic pentru a se asigura că pacientul tușește profund și expulzează proba din arborele traheobronșic și nu doar saliva expectorantă din gură. Adecvarea probei trebuie determinată prin microscopie cu putere redusă și colorare Gram a sputei . Prezența a mai mult de 10 celule epiteliale scuamoase per câmp cu putere redusă indică o contaminare semnificativă din nazofaringe.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește analizele de sânge în cazul pneumoniei

1. Cu excepția pacienților sub 50 de ani, fără boli și cu semne vitale normale, se utilizează mai multe analize de sânge pentru a evalua severitatea bolii.

2. Un număr de leucocite periferice mai mic de 6.000/ ^{mm3} În cazul *Streptococcus pneumoniae,* este o constatare cu prognostic slab.

3. Anemia (hematocrit <30%), azotul ureic sanguin peste 30 mg/dl, natriul sanguin sub 130 meq/l și glucoza peste 250 mg/dl sunt asociate cu un prognostic nefavorabil.

4. Oxigenul din sângele arterial sub 60 mmHg și pH-ul sub 7,35 agravează prognosticul.

5. Înainte de începerea tratamentului cu antibiotice trebuie prelevate două probe ; hemoculturile sunt pozitive la până la 16% dintre pacienți.

PMN-urile prin câmp de putere redusă și cele ale celulelor epiteliale bronșice oferă dovezi puternice că proba provine din arborele traheobronșic .

Deși provin din adâncul plămânilor, probele de spută sunt adesea contaminate cu flora faringiană normală pe măsură ce trec prin nazofaringe. Colorația Gram poate fi utilă în diferențierea florei normale (o combinație de bacili și coci Gram-pozitivi și Gram-negativi) de agentul patogen invadator . Atunci când - predomină un singur tip bacterian, este probabil ca bacteria să fie agentul patogen principal . De exemplu, prezența a peste 10 diplococi Gram-pozitivi, în formă de lancetă, per câmp de mare putere oferă dovezi puternice că S. pneumoniae este cauza pneumoniei (*specificitate* de aproape 85 % și sensibilitate de 65 % [Figura 4.2]).

Atunci când examinează morfologia bacteriană, observatorul trebuie să evalueze caracterul adecvat al decolorării . În regiunile colorate ideale, nucleul și citoplasma ar trebui să fie Gram - negative și ar trebui observată o combinație de microorganisme Gram-pozitive și Gram-negative . Un nucleu Gram - pozitiv indică o decolorare scăzută , iar prezența bacteriilor Gram-negative (inclusiv coci) sugerează o decolorare excesivă .

Colorația Gram a sputei este , de asemenea, utilă pentru evaluarea răspunsului inflamator. Prezența multor PMN sugerează o cauză bacteriană a bolii; o predominanță a celulelor *mononucleare* este mai consistentă cu *Mycoplasma , Chlamydia* sau o infecție virală .

Cultura din spută este mai puțin utilă decât colorația Gram, deoarece flora normală care contaminează proba prezintă adesea o creștere excesivă, împiedicând identificarea agentului patogen real . Pentru a reduce această creștere excesivă, probele trebuie inoculate rapid în mediul de cultură. S-a demonstrat că procesarea rapidă crește rata de detectare a S. *pneumoniae* . Culturile din spută sunt fals negative în aproape jumătate din cazuri. Din cauza potențialelor probleme legate de erorile de eșantionare și a incapacității de a cuantifica cu exactitate bacteriile folosind metode standard de cultură , cultura din spută nu trebuie efectuată niciodată fără colorația Gram însoțitoare .

Cultura este cea mai utilă pentru determinarea sensibilităților la antibiotice ale potențialilor agenți patogeni . Combinarea colorației Gram cu testarea sensibilității la antibiotice poate permite clinicianului să restrângă spectrul de acoperire antibiotică , reducând posibilitatea selectării unor agenți patogeni extrem de rezistenți. La pacientul intubat, cultura din spută nu ar trebui niciodată să fie baza pentru inițierea terapiei cu antibiotice . Cultura din spută este aproape întotdeauna pozitivă , un rezultat care reprezintă frecvent doar colonizarea și nu o infecție reală (vezi Capitolul 1) .

Se dezvoltă metode suplimentare pentru analiza sputei . Reacția în lanț a polimerazei (PCR) este utilizată pentru a amplifica anumite segmente de a agenților patogeni . Această metodă este foarte utilă pentru identificarea microorganismelor care nu fac parte de obicei din floră și care sunt dificil de cultivat: *L. pneumophila , Mycoplasma pneumoniae , Chlamydia pneumoniae* și *P. jirovecii .*

Când se ia în considerare pneumonia cu Legionella (vezi testele specifice mai târziu în acest capitol) , trebuie efectuat un test de antigen urinar pentru L. pneumophila serogrupa 1 (cel mai frecvent serogrup patogen) . Acest *test este* moderat *sensibil* și foarte specific . Prin urmare , un test pozitiv este diagnostic ; cu toate acestea , un test negativ nu exclude diagnosticul . Există, de asemenea, un test de antigen urinar pentru S. *pneumophila* .

PUNCTE CHEIE

Referitor la colorarea Gram și cultura sputei

1. În mod ideal, recoltarea sputei ar trebui supravegheată de un medic.

2. Adecvarea testului se evaluează prin analiza cu un microscop de mică putere:

a) Peste 10 celule scuamoase indică o contaminare extinsă cu flora orală.

b) Mai mult de 25 de leucocite polimorfonucleare (PMN) sau celule epiteliale bronșice (sau ambele) per câmp de magnitudine mică indică o probă adecvată.

3. Colorația Gram a sputei trebuie efectuată la toți pacienții grav bolnavi cu pneumonie.

a) Decolorarea trebuie evaluată pentru a determina - dacă este adecvată.

b) Predominanța unui singur microorganism sugerează că probabilul agent patogen a fost găsit.

c) Predominanța PMN-urilor sugerează pneumonie bacteriană .

d) Predominanța celulelor mononucleare sugerează prezența *Mycoplasmei , Chlamydophilei* sau a unui virus.

4. Cultură de spută

a) Nu ar trebui niciodată comandat fără a fi însoțit de o colorare Gram.

b) Nu ar trebui să fie singura bază a tratamentului cu antibiotice .

c) Adesea reprezintă colonizare mai degrabă decât infecție atunci când este pozitiv la pacientul intubat.

d) Este sensibilă deoarece poate exista o creștere excesivă a agentului patogen în flora orală.

e) Este util pentru determinarea sensibilității la antibiotice a agenților patogeni identificați prin colorația Gram.

Testul este recomandat ca fiind posibil util la adulți (sensibilitate 80% pentru pacienții bacteriemici , specificitate 97%). Acest test este frecvent pozitiv la copiii colonizați cu * *Bacillus pneumoniae* * și, prin urmare, nu este RECOMANDAT pentru această populație de pacienți .

mai invazive nu sunt, în general, necesare în cazul pneumoniei dobândite în comunitate, dar pot fi luate în considerare la pacienții în stare critică atunci când nu se poate obține o probă adecvată de spută. Procedurile invazive, cum ar fi bronhoscopia cu fibră optică cu periaj protejat sau lavajul, sunt necesare mai frecvent la pacienții imunocompromiși (vezi Capitolul 16) . Teaca care înconjoară periuța reduce, dar nu elimină, contaminarea cu flora orală .

Culturile cantitative sunt necesare pentru a diferenția o infecție de o contaminare ; creșterea mai mare de 10^3 până la 10^4 Microorganismele pe mililitru indică o infecție . Spălarea unui segment pulmonar cu lichid steril prelevează o probă dintr-un volum mai mare de plămân și este foarte utilă pentru diagnosticarea pneumoniei cu P. jirovecii la *pacienții* cu SIDA (vezi Capitolul 17) . Bronhoscopia s-a dovedit a fi *utilă* nu numai pentru diagnosticarea infecțiilor cu P. *jirovecii ,* ci *și a infecțiilor* cu micobacterii și citomegalovirus .

Utilizarea lavajului bronhoalveolar pentru a ajuta la diagnosticarea pneumoniei asociate ventilatorului (PAV) este controversată. Contaminarea probelor cu microorganisme care colonizează sonda endotraheală poate duce la interpretarea greșită a culturilor cantitative . Comparativ cu probele obținute prin aspirație endotraheală , probele obținute prin bronhoscopie nu par să ofere niciun beneficiu în ceea ce privește morbiditatea, mortalitatea sau reducerea utilizării antibioticelor în PAV .

DECIZIE PRIVIND INTERNAREA ÎN SPITAL ÎN CAZ DE PNEUMONIE ACUTĂ

Echipa *de cercetare a rezultatelor pacienților cu pneumonie* a dezvoltat criterii utile numite Indicele de severitate a pneumoniei (PSI) pentru a evalua pneumonia ; cu toate acestea, acest indice s-a dovedit complex și dificil de utilizat. Un indice mai simplu, numit CURB -65 (pentru confuzie , azot ureic din sânge etc.) , s -a dovedit a fi mai eficient.
Starea respiratorie , tensiunea arterială , vârsta de 65 de ani sau mai mult) sunt aproape la fel de sensibile și specifice ca PSI. Ambii indici pot fi utilizați pentru a ghida deciziile de internare în secția de spital sau în unitatea de terapie intensivă. După cum se arată în Figura 4.5, pacienții cu un scor de 0 sau 1 pot fi tratați ca pacienți ambulatori; cei cu un scor de 2 sau mai mare necesită spitalizare . În general , un pacient cu un scor de 4 până la 5 necesită internare în unitatea de terapie intensivă.

Tratament empiric

Cel mai important aspect al tratamentului este administrarea de antibiotice (Tabelul 4.3). Tratamentul cu antibiotice nu trebuie amânat din cauza dificultăților implicate în colectarea sputei . Terapia trebuie inițiată în decurs de 4 ore de la diagnosticare . Amânările dincolo de acest interval de timp au fost asociate cu o mortalitate crescută.

La pacienții care necesită spitalizare pentru pneumonie acută dobândită în comunitate , se recomandă cefotaximă sau ceftriaxonă (care acoperă *S. pneumoniae , H. influenzae , S. aureus , Klebsiella spp ., unele microorganisme gram-negative și* flora orală aerobă) în combinație cu o macrolidă avansată [azitromicină sau claritromicină (care acoperă *Legionella , Mycoplasma , Chlamydia)]* pentru terapie empirică . Dacă se suspectează pneumonie prin aspirație , se poate adăuga metronidazol .

La pacienții ambulatori, o macrolidă , sub formă de azitromicină sau claritromicină, sau o fluorochinolonă respiratorie (gatifloxacină, Moxifloxacina sau levofloxacina), care au o activitate gram-pozitivă bună. Au apărut îngrijorări cu privire la dezvoltarea rezistenței la fluorochinolone, iar mulți experți recomandă rezervarea acestei clase de antibiotice pentru pacienții vârstnici cu afecțiuni preexistente. Acești pacienți nu sunt expuși doar la cauzele standard ale pneumoniei dobândite în comunitate, ci sunt și supuși unei incidențe mai mari a bacililor gram-negativi care sunt acoperiți de acești agenți.

Durata adecvată a tratamentului nu a fost studiată sistematic . Pentru *S. pneumoniae,* pacienții sunt de obicei tratați timp de 72 de ore după ce devin afebrili . În cazul infecțiilor cu bacterii care cauzează necroză pulmonară (S. *aureus, Klebsiella* și anaerobi), terapia va trebui probabil să fie continuată mai mult de 2 săptămâni. În general, se recomandă un tratament de 2 săptămâni pentru *Mycoplasma pneumoniae , Chlamydia pneumoniae și Legionella* la pacienții imunocompromiși. Pacienții care primesc antibiotice intravenoase sunt de obicei trecuți la antibiotice orale atunci când starea lor clinică se îmbunătățește , sunt stabili hemodinamic , tractul lor gastrointestinal funcționează normal și pot tolera medicamentele orale . În multe cazuri, aceste criterii sunt îndeplinite în decurs de 3 zile . Atunci când este posibil, antibioticul oral trebuie să fie din aceeași clasă de antibiotice ca și preparatul oral . Dacă nu este posibil să se rămână în aceeași clasă, atunci agentul oral trebuie să aibă un spectru de activitate similar cu cel al agentului intravenos.

trebuie evaluat prin măsurarea PaQ , saturației oxigenului , numărului de leucocite periferice și frecvenței **tusei .** Modificările observate la RXT persistă adesea timp de câteva săptămâni, în ciuda ameliorării clinice . Deși RXT nu este utilă pentru evaluarea ameliorării , radiografiile toracice convenționale pot fi combinate cu tomografia computerizată pulmonară pentru a evalua dezvoltarea complicațiilor precum pneumotoraxul , cariile, empiemul și sindromul de detresă respiratorie acută (SDRA) *și* pentru a documenta progresia continuă a infiltratelor , indiferent de terapie.

Tabelul 4.3. Tratamentul empiric al pneumoniei, *Societatea Americană de Boli Infecțioase* , 2003

Caracteristicile bolii	Medicament	Doza	Comentarii
Pneumonie dobândită în comunitate			
Nu există comorbidități Nu există antibiotice anterioare Ambulatoriu	Claritromicină [a] sau azitromicină [a] sau eritromicină sau doxiciclină	500 mg oral la fiecare 12 ore 500 mg PO, urmate de 250 mg PO la fiecare 24 de ore 500 mg la fiecare 6 ore 100 mg oral la fiecare 12 ore	Niveluri scăzute în sânge, Nivelurile ridicate de macrofage sunt preferabile pentru *Haemophilus influenzae* Toxicitatea gastrointestinală este frecventă Agent bacteriostatic
Nu există comorbidități Utilizarea anterioară de antibiotice sau șederea într-un azil de bătrâni	Fluorochinolone respiratorii: gatifloxacină sau levofloxacină fie moxifloxacină Macrolidă avansată, plus un antibiotic beta-lactamazic: acetil cefuroximă sau cefpodoximă fie cefprozil fie amoxicilină-clavulanat	400 mg oral la fiecare 24 de ore 500 mg oral la fiecare 24 de ore 400 mg oral la fiecare 24 de ore Doze ca înainte 500 mg oral la fiecare 12 ore 400 mg oral la fiecare 12 ore	În Canada a fost raportat *Streptococcus pneumoniae rezistent la levofloxacină.* Dacă se suspectează aspirația, se recomandă amoxicilina sau amoxicilină-clavulanat.
Comorbidități (ICC, BPOC, diabet zaharat, cancer, boală renală) Internare, secție medicală. Fără antibiotice recente.	Macrolide avansate Fluorochinolone respiratorii Fluorochinolonă respiratorie Claritromicină fie azitromicină fie ceftriaxonă fie cefotaximă	Doze ca înainte Dozele sunt ca mai sus. Dozele administrate oral, ca mai sus. 500 mg intravenos la fiecare 24 de ore 1 g intravenos sau intramuscular la fiecare 24 de	
Internare, secție medicală. Antibiotice recente.	Macrolide avansate, plus un antibiotic P-lactamic (de preferință) sau o fluorochinolonă respiratorie	Doze ca înainte Doze ca înainte	Regimul depinde de antibioticul anterior.
Internare, ATI *Pseudomonas* nu este o problemă	Antibiotic intravenos P-lactamic, plus o macrolidă avansată sau o fluorochinolonă respiratorie	Doze ca înainte	

(Continuare)

Tabelul 4.3. Tratamentul empiric al pneumoniei, *Societatea Americană de Boli Infecțioase* , 2003 *(Continuare)*

Caracteristicile bolii	Medicament	Doza	Comentarii
Pneumonie dobândită în comunitate			
Internare, ATI *Pseudomonas* nu este o problemă	Piperacilină-tazobactam sau imipenem sau meropenem o cefepimă	4 g/0,5 g intravenos c/6 ore 0,5 până la 1 g intravenos c/6 ore 1 g intravenos c/8 ore	
Pneumonia prin aspirație			
Comunitate	Penicilina G Clindamicină	2 x [illegible] U IV c/4 h 600 mg intravenos c/8 ore	Acoperă flora orală obișnuită Puțin mai eficient decât penicilina pentru abcesele pulmonare
În spital	Ceftriaxonă în asociere cu metronidazol Fluorochinolonă respiratorie în asociere cu metronidazol Piperacilină-tazobactam sau ticarcilină-clavulanat	1 g intravenos c/24 h 500 mg intravenos c/8 ore Doze ca înainte 500 mg intravenos la fiecare 8 ore 3 g/0,375 g intravenos la fiecare 6 ore	Regimul folosit de autor Necesită o încărcătură mare de lichid.

▪ Macrolide avansate .

ICC = insuficiență cardiacă congestivă; BPOC = boală pulmonară obstructivă cronică; DZ = diabet zaharat; ATI = unitate de terapie intensivă .

Rezultat

pneumonia este responsabilă pentru 45.000 de decese anual . La pacienții spitalizați, rata generală a mortalității variază între 2% și 30%. Mortalitatea cauzată de pneumonie și gripă este foarte mare la persoanele cu vârsta peste 65 de ani , cauzând 150 până la 250 de decese la 100.000 de persoane pe an . Mortalitatea este, de asemenea, mai mare la persoanele cu alte boli. Au fost identificate cinci afecțiuni comorbide care duc la o creștere semnificativă statistic a mortalității:

- Boală neoplazică • Insuficiență
- Boli hepatice și cardiace
- Boala congestivă cerebrovasculare

CAUZE SPECIFICE ALE PNEUMONIEI ACUTĂ COMUNITARĂ - DOBÂNDITĂ

Există o suprapunere semnificativă între manifestările clinice ale agenților patogeni asociați cu pneumonia dobândită în comunitate. Cu toate acestea, constelațiile de semne, simptome și constatări de laborator ajută la restrângerea posibilităților . Prin dezvoltarea capacității de a se concentra asupra câtorva agenți patogeni sau de a identifica un agent patogen specific , medicii pot prezice mai bine evoluția clinică a pneumoniei și pot restrânge acoperirea antibiotică .

Streptococcus pneumoniae

PATOGENEZĂ

Tulpinile patogene de *S. pneumoniae* au o capsulă groasă care împiedică legarea PMN-urilor și blochează fagocitoza. Anumite tipuri capsulare (1, 3, 4, 7, 8 și 12 la adulți și 3, 6, 14, 18, 19 și 23 la copii) sunt responsabile pentru aproape toate cazurile de pneumonie . Tipul 3 are cea mai groasă capsulă polizaharidă și este tulpina cea mai virulentă , asociată cu cel mai rău prognostic . Imunoglobulinele care recunosc în mod specific capsula pot lega bacteria de suprafața PMN-urilor prin intermediul receptorilor Fc, permițând PMN-urilor și macrofagelor (clasificate drept fagocite) să ingereze și să distrugă eficient pneumococii. Produsul complementar C3b facilitează fagocitoza bacteriilor prin același mecanism. Imunoglobulinele și C3b se numesc *opsonine* , care sunt produse care facilitează ingerarea particulelor străine de către fagocite .

Pe lângă capsula polizaharidă , S. pneumoniae *posedă și* alți factori de virulență care facilitează aderența la celulele epiteliale , rezistă la fagocitoză și activează complementul. S. *pneumoniae nu* produce cantități semnificative de

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul și prognosticul pneumoniei

1. Tratamentul trebuie instituit în decurs de 4 ore de la -

diagnosticare.

2. Întârzierile sunt legate de o creștere a mortalității.
3. Ordinea adecvată de îngrijire trebuie să fie ghidată de clasificarea CURB-65.
4. Terapia empirică depinde de pacient și de caracteristicile bolii:
   a) **Pacient ambulatoriu fără comorbidități și fără utilizare anterioară de antibiotice.** Se utilizează o macrolidă (azitromicină sau claritromicină). Dacă au fost administrate anterior antibiotice sau dacă pacientul este o persoană în vârstă într-un azil de bătrâni, se adaugă un antibiotic p-lactamic sau se utilizează o fluorochinolonă respiratorie.
   b) **Pacient spitalizat.** Se utilizează o cefalosporină de generația a treia (ceftriaxonă sau cefotaximă) combinată cu o macrolidă (azitromicină sau claritromicină). Dacă există motive de îngrijorare în cazul infecțiilor *cu Pseudomonas* , se utilizează piperacilină-tazobactam, imipenem sau meropenem.
   c) **Pacient ambulatoriu cu aspirație.** Se utilizează - penicilină sau clindamicină.
   d) **Pacient internat cu aspirație.** Se utilizează o cefalosporină de generația a treia sau o fluorochinolonă respiratorie pe lângă metronidazol; sau se utilizează ticarcilină-clavulanat sau piperacilină-tazobactam.
5. Radiografiile toracice nu sunt recomandate pentru monitorizarea ameliorării. (Pot dura mai multe săptămâni până dispar.) Sunt utile pentru documentarea bolii sau a dezvoltării complicațiilor.
6. Rata mortalității variază între 2 și 30%. Mortalitatea este mai mare atunci când pacientul are peste 65 de ani, prezintă boli neoplazice, boli hepatice, insuficiență cardiacă congestivă, accident vascular cerebral sau boli renale.

Boala este caracterizată prin activitatea protează, iar manifestările sale sunt în primul rând o consecință a răspunsului inflamator al gazdei . Prin urmare, leziunile tisulare permanente sunt rare, iar răspândirea bolii de-a lungul limitelor anatomice , cum ar fi fisurile pulmonare, este rară .

PREVALENȚA ȘI FACTORII PREDISPOZANȚI

S. pneumoniae rămâne cea mai frecventă cauză a pneumoniei acute dobândite în comunitate , reprezentând două treimi din cazurile în care este identificat un agent patogen specific . Deoarece opsoninele sunt necesare pentru

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza

Streptococcus *pneumoniae*

1. Capsula exterioară groasă blochează fagocitoza. Tipul 3 are cea mai groasă capsulă.
2. Imunoglobulinele și complementul sunt opsonine importante care permit fagocitelor să ingereze pneumococi invadatori.
3. *S. pneumoniae* nu produce protează și rareori distruge - parenchimul pulmonar.
4. Nu traversează bariere anatomice precum fisurile pulmonare.
5. Manifestările bolii sunt produse în principal de răspunsul inflamator al gazdei la microorganism.

Datorită fagocitozei eficiente a microorganismului încapsulat, pacienții cu hipogamaglobulinemie și mielom multiplu prezintă un risc mai mare de a dezvolta această infecție , la fel ca și pacienții cu deficiențe ale complementului (C1, C2, C3 , C4). Pacienții cu infecție cu HIV prezintă, de asemenea, defecte în producția de anticorpi și

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește prevalența *Streptococcus pneumoniae și* factorii predispozanți

1. *S. pneumoniae* este cea mai frecventă formă de pneumonie bacteriană dobândită în comunitate.
2. Riscul este mai mare la pacienții cu deficiențe în producția de opsonină:
   a) Hipogamaglobulinemie
   b) Deficiență de complement
   c) Infecția cu HIV
3. Disfuncția splenică crește riscul de bacteriemie pneumococică fatală.
4. Riscul crește la pacienții cu boli cronice:
   a) Ciroză
   b) Alcoolism
   c) Sindromul nefrotic
   d) Insuficiență cardiacă congestivă
   e) Boala pulmonară obstructivă cronică

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice și diagnosticul pneumoniei pneumococice

1. Se pot observa trei elemente clasice:
   a) Apariție bruscă însoțită de un singur fior.
   b) Spută de culoarea ruginii.
   c) Durere toracică pleuritică.
2. Colorația Gram este de obicei utilă: mai mult de 10 diplococi gram-pozitivi în formă de lancetă per câmp de mare putere indică pneumonie pneumococică.
3. Cultura din spută nu este sensibilă; probele trebuie plasate rapid (alfa-hemolitic, sensibil la optochină).
4. Probele de sânge trebuie întotdeauna prelevate pentru cultură; până la 25% pot fi pozitive.
5. Un test de urină pentru antigenul pneumococic ar fi util, dar poate fi pozitiv la pacienții care sunt pur și simplu colonizați cu *Streptococcus pneumoniae.*
6. O radiografie toracică arată un model lobar clasic; revărsatele pleurale mici sunt frecvente , empiemul adevărat este mai puțin frecvent. Anomaliile persistă timp de 4 până la 6 săptămâni după vindecare.

Pacienții cu disfuncție splenică prezintă un risc mai mare de sepsis devastator cauzat de S. *pneumoniae* , deoarece splina joacă un rol vital în eliminarea acestei bacterii din fluxul sanguin , în special în absența unui anticorp capsular antipneumococic specific . Alte boli cronice , inclusiv ciroza , sindromul nefrotic , insuficiența cardiacă congestivă , boala pulmonară obstructivă cronică și alcoolismul, sunt, de asemenea, asociate cu un risc crescut de infecție pneumococică .

CARACTERISTICI CLINICE UNICE

Pneumonia pneumococică are de obicei un debut foarte brusc , începând cu un singur episod de frisoane severe . Deoarece invazia plămânului de către S. *pneumoniae* duce la scurgeri capilare de sânge în spațiul alveolar, sputa poate căpăta o culoare ruginie. În plus , infecția pneumococică infectează frecvent plămânul periferic și se răspândește rapid la pleură . Drept urmare , durerea toracică pleuritică este o plângere frecventă .

DIAGNOSTIC

Colorația Gram a sputei: O analiză atentă a sputei este efectuată cel mai bine de către un medic cu cunoștințe vaste. Zonele cu un număr semnificativ de PMN per câmp de mare putere și o predominanță a diplococilor Gram-pozitivi, în formă de lancetă, sugerează diagnosticul (Figura 4.2B).
Descoperirea pneumococilor în citoplasma unui PMN susține puternic diagnosticul unei infecții invazive .

Cultura sputei : *S. pneumoniae* este catalază- negativă, solubilă în bilă și, la fel ca *S. viridans* , prezintă alfa-hemoliză (verde) pe o lamă de agar cu sânge . Predispoziția florei orale normale , în special *a S. viridans* , la creștere excesivă interferează adesea cu identificarea S. pneumoniae . *Discul* de optochină inhibă creșterea S. *pneumoniae* , *dar* nu și *a S. viridans* , iar acest test este utilizat pentru a diferenția cele două microorganisme. O altă problemă apare cu cultura sputei, deoarece S. pneumoniae *poate fi* prezent în flora orală normală a până la 60% dintre persoanele sănătoase. O cultură pozitivă în spută în absența unei colorații Gram pozitive sau a unei hemoculturi pozitive poate reprezenta pur și simplu contaminarea sputei cu salivă .

Hemoculturi: Unele rapoarte indică faptul că 25% dintre pacienții cu pneumonie pneumococică dezvoltă hemoculturi pozitive ; cu toate acestea, pragul necesar pentru calcularea acestui procent nu este determinat . Chiar și în absența unei colorații Gram pozitive în spută , o hemocultură pozitivă combinată cu simptome adecvate și constatări ale radiografiei toracice este interpretată ca o infecție reală . Un test de urină pentru antigenul polizaharidic pneumococic este disponibil și este pozitiv la 80% dintre adulții cu bacteriemie.

Radiografia toracică : RX - ul toracic evidențiază de obicei o singură zonă de infiltrare care implică unul sau mai multe segmente ale unui singur lob . Afectarea întregului lob este mai puțin frecventă .
limitele fisurilor pulmonare și rareori se extinde dincolo de aceste limite , ceea ce explică modelul radiologic lobular clasic (Figura 4.2 A).

se constată bronhografii aeriene . Această constatare radiologică se datorează umplerii alveolelor cu lichid inflamator, care delimitează bronhiile umplute cu aer. Atunci când sunt prezente , aceste bronhografii sunt asociate cu o incidență mai mare a bacteriemiei.

Lichidul pleural poate fi detectat în până la 40% din cazuri. În aproape toate acestea, volumul de lichid este foarte mic pentru o probă de toracenteză, iar dacă tratamentul cu antibiotice este adecvat, doar un procent mic dezvoltă un empiem real .

Ameliorarea radiologică a pneumoniei pneumococice este lentă . În ciuda scăderii rapide a febrei și
Chiar și după rezolvarea tuturor simptomelor , modificările radiologice persistă adesea timp de 4 până la 6 săptămâni. Dacă pacientul prezintă ameliorări clinice , nu se recomandă o radiografie toracică de urmărire în această perioadă .

TRATAMENT ȘI RE

ZULTAT

La începutul erei antibioticelor , S. *pneumoniae era* foarte sensibilă la penicilină [concentrație inhibitorie minimă (CMI) < 0,06 pg/ml]. Cu toate acestea, de la sfârșitul anilor 1990, izolatele din Statele Unite au devenit din ce în ce mai rezistente; 40% prezintă rezistență intermediară (CMI = 0,1-1 pg/ml), iar un procent mic prezintă rezistență la nivel ridicat (CMI > 2 pg/ml). În unele zone din Europa și America de Sud , s-au observat procente mai mari de tulpini rezistente. În Olanda și Germania, unde utilizarea sa este strict limitată ca tratament standard , prevalența tulpinilor rezistente este mai mică .

În prezent, multe tulpini de nivel intermediar rămân sensibile la cefalosporinele de generația a treia , ceftriaxonă și cefotaximă

(CMI <1 pg/ml); cu toate acestea, rezistența la aceste antibiotice este în creștere . Pentru tulpinile moderat rezistente , amoxicilina este mai activă decât penicilina VK și, prin urmare, este antibioticul oral preferat . Deoarece rezistența la penicilină rezultă dintr -o scădere a afinității proteinelor care leagă penicilina , rezistența intermediară (dar nu și cea de nivel ridicat) poate fi depășită prin creșterea concentrației de penicilină .

Cu excepția SNC , unde bariera hematoencefalică limitează penetrarea antibioticelor , dozele standard de penicilină sunt eficiente în tratarea infecțiilor atribuite pneumococilor moderat rezistenți. Rezistența la penicilină este adesea asociată cu rezistența la multe alte clase de antibiotice , inclusiv tetracicline , macrolide și clindamicină. Imipenemul este, de asemenea, inactiv împotriva tulpinilor extrem de rezistente. Fluorochinolonele cu activitate gram-pozitivă bună (levofloxacină, gatifloxacină, moxifloxacină) și vancomicina au , în general, o activitate excelentă împotriva tuturor tulpinilor rezistente. Multe cazuri de pneumonie atribuite S.

pneumoniae rezistentă la levofloxacină; cu toate acestea, procentul general de tulpini pneumococice rezistente la fluorochinolone rămâne scăzut.

RECOMANDĂRI DE TRATAMENT

Pentru a afla dozele medicamentelor analizate aici , consultați tabelul 4.3.

Pentru tulpinile sensibile la penicilină, penicilina G sau amoxicilina rămân tratamentul preferat. Ceftriaxona este, de asemenea, eficientă. Dacă pacientul nu prezintă ameliorări în 48 de ore, trebuie luată în considerare o tulpină rezistentă și se recomandă acoperirea cu o fluorochinolonă respiratorie . În cazurile în care se suspectează meningită, nu trebuie utilizată o fluorochinolonă din cauza penetrării slabe în lichidul cefalorahidian , iar pacientul trebuie acoperit cu vancomicină. La pacienții alergici la penicilină, se poate utiliza o fluorochinolonă respiratorie.

Înainte de era antibioticelor , rata mortalității pentru pneumonia pneumococică era de 20 până la 40 %. În era antibioticelor , rata mortalității a scăzut la aproape 5% . Prognosticul este influențat negativ de

1. Vârstă (pacienții cu vârsta peste 65 de ani și sugarii au cele mai nefavorabile rezultate).
2. Întârzierea tratamentului.
3. Infecție capsulară de tip 2 sau 3 .
4. Implicarea mai multor lobi pulmonari .
5. Număr de leucocite mai mic de 6.000/ mm^3 .
6. Bacteriemie, șoc sau dezvoltarea meningitei.
7. Icter.
8. Sarcina .
9. Prezența altor boli (boli de inimă, ciroză, diabet).
10. Intoxicație alcoolică .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul, prognosticul și prevenirea pneumoniei pneumococice

1. Un procent semnificativ de *Streptococcus pneumoniae* este rezistent la penicilină:
   a) 25 până la 35% sunt moderat rezistente (CMI = 0,12-1 pg/ml).
   b) Un procent mai mic prezintă rezistență la nivel ridicat (CMI >2 pg/ml).

2. Penicilina sau ampicilina rămân tratamentul de elecție pentru tulpinile sensibile la penicilină.

3. Penicilina parenterală în doze mari, o cefalosporină de generația a treia sau amoxicilina orală se utilizează pentru tulpinile cu sensibilitate intermediară, cu excepția meningitei.

4. O fluorochinolonă respiratorie (gatifloxacină, moxifloxacină, levoloxacină) este utilizată pentru tulpinile cu rezistență ridicată. Fluorochinolonele trebuie evitate în meningită, iar acoperirea trebuie asigurată cu vancomicină.

5. Mortalitatea este de aproape 5%; prognosticul este mai grav la sugari și la pacienții vârstnici de 65 de ani și peste, precum și pentru cei care suferă de pneumonie multilobulară de tip 2 sau 3, bacteriemie sau meningită, icter, femei însărcinate, persoane cu boli preexistente sau cu intoxicație alcoolică.

6. Vaccinul pneumococic 23-valent este sigur și eficient. Acesta trebuie administrat pacienților cu vârsta peste 65 de ani, celor cu boli cronice și celor cu asplenie, - imunocompromisi sau alcoolici.

PREVENIREA

În ciuda utilizării antibioticelor , mortalitatea în primele 36 de ore de spitalizare nu s- a modificat . Pentru a preveni mortalitatea precoce și a reduce incidența infecției cu S. pneumoniae (*atât tulpini sensibile* la penicilină , cât și tulpini rezistente la penicilină) , vaccinarea este recomandată tuturor pacienților cu boli cronice sau celor cu vârsta peste 65 de ani .

Generarea de anticorpi specifici îndreptați împotriva - peretelui celular bacterian conferă imunitate, previne infecția și reduce severitatea bolii. Un vaccin polivalent care conține antigene pentru 23 de tipuri capsulare este disponibil și eficient (o reducere de aproape 60% a bacteriemiei la adulții bine imunizați). Eficacitatea scade odată cu vârsta și nu este măsurabilă la pacienții imunocompromiși. Vaccinul s-a dovedit a fi sigur și ieftin și ar trebui utilizat pe scară largă.

Haemophilus în gripă

H. influenzae de grupa B și fără tip pot produce neutropenie

Monină dobândită în comunitate. Infecția cu H. influenzae fără tip este *mai frecventă* la adulții în vârstă și la fumătorii cu boală pulmonară obstructivă cronică . Debutul simptomelor tinde să fie mai insidios decât cel observat în cazul *S. pneumoniae* , dar tablourile clinice sunt imposibil de distins. Radiografia toracică poate arăta infiltrate lobare sau în porțiuni mici, iar colorația Gram a sputei relevă cocobacilare pleomorfe, Gram - negative .

Datorită dimensiunilor mici și culorii , similară cu cea a materialului de fond, *H. influenzae* poate fi trecută cu vederea de un medic diagnostician fără experiență. Pentru pacienții care necesită spitalizare , se recomandă ceftriaxona sau cefotaxima administrate intravenos . Pentru tratamentul antibiotic oral , amoxicilină-clavulanat este eficient. Cu toate acestea, alte antibiotice orale , inclusiv trimetoprim-sulfametoxazol, macrolide mai noi (azitromicină și claritromicină), fluorochinolonele și cefalosporinele cu spectru extins (cefpodoximă, cefiximă), sunt, de asemenea, active împotriva acestui microorganism.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește pneumonia cauzată de *Haemophilus influenzae*

1. Acest cocobacil mic, pleomorf, Gram-negativ, este aerob. Poate fi confundat cu materialul de fond în colorația Gram.
2. Tulpinile fără tip sunt mai frecvente la persoanele în vârstă și la fumătorii cu BPOC.
3. Clinic, *Haemophilus influenzae* este similar cu *S. pneumoniae,* cu o apariție puțin mai lentă.
4. Ceftriaxona sau cefotaxima trebuie utilizate pentru tratarea pacienților spitalizați. Mai multe scheme de tratament oral sunt utile pentru pacienții ambulatori (amoxicilină-clavulanat, macrolide mai noi, fluorochinolone și cefalosporine cu spectru extins).

Stafilococul auriu

Din fericire, pneumonia dobândită în comunitate cauzată de S. *aureus* este mai puțin frecventă . Cel mai frecvent factor predispozant este o infecție gripală anterioară . O creștere a incidenței pneumoniei cu S. aureus este *adesea* un indicator al unei epidemii de gripă emergente. Pneumonia cu S. aureus este, de asemenea, mai *frecventă la* persoanele care consumă droguri și la *pacienții* cu SIDA, în legătură cu pneumonia *cu P.* jirovecii *.*

pe lângă *Staphylococcus aureus sensibil la meticilină (SASM),* a fost descrisă pneumonia comunitară cu Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (cMRSA). Manifestările clinice ale acestei *infecții* sunt similare cu cele ale altor forme de pneumonie bacteriană . Cu toate acestea, boala este frecvent severă, asociată cu febră mare și un răspuns lent la terapia convențională. O radiografie toracică cronică (CXR) poate evidenția infiltrate neuniforme sau opacități difuze dense . S. *aureus produce* mai multe proteaze care permit acestei bacterii să traverseze cu ușurință fantele pulmonare și să afecteze simultan mai multe segmente pulmonare . Această afectare mai largă explică modelul de bronhopneumonie în CXR (Figura 4.3A). Răspândirea rapidă și distrugerea agresivă a țesuturilor - explică, de asemenea, tendința mai mare a S. aureus de *a* forma abcese pulmonare și de a induce pneumotorax . Răspândirea acestei infecții în spațiul pleural poate duce la empiem (observat la 10% dintre pacienți). Colorația Gram a sputei relevă straturi de PMN-uri și o abundență de coci Gram-pozitivi în grupuri sau tetrade (Figura 4.3B), iar S. aureus crește ușor în cultură . Hemoculturile *pot* fi , de asemenea, pozitive.

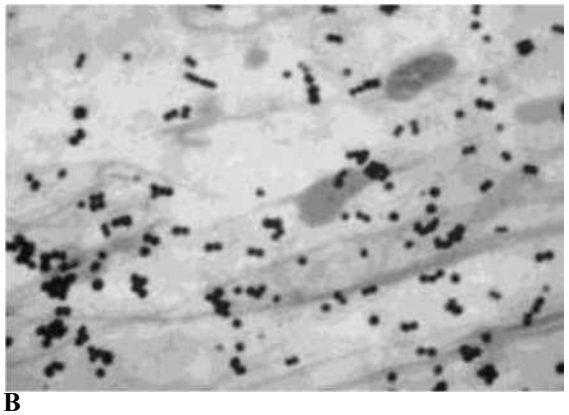
Tratamentul de elecție pentru MSSA este o doză mare de nafcilină sau oxacilină intravenoasă. Pentru pneumonia MRSA , se recomandă în general vancomicina . Doza de vancomicină trebuie ajustată treptat pentru a menține niveluri sub 15 până la 20 pg/ml pentru a asigura niveluri terapeutice în plămâni . Linezolidul este o opțiune costisitoare , dar la fel de eficientă.

PUNCTE CHEIE

pneumonia cu *Staphylococcus aureus*

1. Acești coci gram-pozitivi aerobi mari formează tetrade și grupuri.
2. Această boală apare cel mai adesea după gripă și este observată la pacienții cu SIDA și la cei care abuzează de medicamente administrate intravenos.
3. Bronhopneumonia distructivă este complicată de
   a) abcese pulmonare
   b) pneumotorax și
   c) empiem

L
A



B
.

Figura 4.3. Pneumonie *cu Staphylococcus aureus :* **A.** Radiografia toracică arată bronhopneumonie clasică (cu amabilitatea Dr. Pat Abbitt, Universitatea din Florida) și **B.** Colorația Gram a sputei arată coci Gram-pozitivi în cruste sau tetrade. *Vezi imaginea color de pe Planșa 1.*

Legionella pneumophila

Speciile *de Legionella* sunt bacili gram-negativi care se găsesc în tot mediul înconjurător, în apele stagnante și în sol. Infecția rezultă cel mai adesea din inhalarea picăturilor de apă contaminată cu *Legionella* . Turnurile de răcire sau capetele de sprinklere sunt cele mai frecvente surse de aerosolizare a apei contaminate. Mai rar, infecția nosocomială a rezultat din utilizarea apei conducte nesterilizate în dispozitivele de terapie respiratorie. Focarele de pneumonie *cu Legionella* au fost , de asemenea, legate de excavarea solului . Pacienții cu imunodeficiență, fumătorii și vârstnicii sunt mai susceptibili la această infecție .

Clinic , infecția cu Legionella produce simptome tipice altor pneumonii acute dobândite în comunitate, inclusiv febră mare, tuse, mialgie și detresă respiratorie. Comparativ cu alte pneumonii bacteriene, tusea produce de obicei doar cantități mici de spută. Simptomele gastrointestinale, confuzia și cefaleea sunt mai frecvente la pacienții cu *Legionella* . Constatările de laborator sunt similare cu cele din pneumoniile acute . Singura constatare distinctivă poate fi hiponatremia , *care* se observă la aproape o treime dintre pacienți. Radiografia toracică arată frecvent pneumonie lobară . *La* gazda imunocompromisă , se pot observa leziuni cavitare . De asemenea , se găsesc frecvent mici efuziuni pleurale .

Diagnosticul necesită un indice ridicat de suspiciune, deoarece colorația Gram a sputei relevă doar celule inflamatorii acute . Laboratorul de microbiologie trebuie alertat cu privire la posibila prezență a speciilor *de Legionella pentru a se asigura că probele de spută sunt cultivate pe* agar cu extract de drojdie tamponat cu carbon, cu antibiotice supresoare adăugate . Legionella *tam*
Poate fi identificat și prin colorare directă cu anticorpi fluorescenți , deși sensibilitatea acestei metode
Precizia *acestei tehnici este scăzută (30 până la 50%). Amplificarea* ADN- ului Legionella din probele de spută prin PCR este disponibilă în anumite laboratoare de referință, dar nu comercial. Pentru *L. pneumophila serogrupa 1 ,* cea mai frecventă cauză a pneumoniei Legionella în Statele Unite (>80% din cazuri), este disponibil *comercial un* test de antigen urinar specific și extrem de sensibil .
Antigenul este excretat la începutul bolii și persistă timp de câteva săptămâni.

Pentru boala ușoară, se poate utiliza o macrolidă orală, o fluorochinolonă sau o tetraciclină . Cu toate acestea, în cazul bolii mai severe , se recomandă doze mari de azitromicină intravenoasă sau o fluorochinolonă (ciprofloxacină sau levofloxacină) . La pacienții cu transplant,

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește* pneumonia *cu Legionella

1. Aceste bacterii aerobe gram-negative nu absorb bine coloranția Gram.
2. Se găsește în sol și în apele stătătoare. Este aerosolizat de turnurile de răcire și de capetele de aspersoare . De asemenea, se micșorează după excavarea solului.
3. Vârstnicii, fumătorii și pacienții cu deficiențe imune prezintă un risc mai mare.
4. Similar cu alte pneumonii acute. Printre caracteristicile sale oarecum unice se numără
   a) producție minimă de spută
   b) confuzie și dureri de cap
   c) simptome gastrointestinale și
   d) hiponatremie
5. Tehnicile de diagnostic includ
   a) cultură pe agar cu extract de drojdie tamponat cu cărbune
   b) colorare directă cu anticorpi fluorescenți (sensibilitate scăzută)
   c) reacția în lanț a polimerazei (încă experimentală) și
   d) Antigen urinar la serotipul I (cauză a 80% din infecții), care este sensibil și specific și persistă timp de câteva săptămâni.
6. Azitromicina și fluorochinolonele sunt tratamentele de elecție. Fluorochinolonele sunt preferate la pacienții cu transplant. Mortalitatea este ridicată: 16 până la 50%.

La pacienții imunocompromiși, terapia trebuie prelungită timp de 14 până la 21 de zile pentru a preveni recidiva . Mortalitatea este ridicată în boala legionară , variind de la 16 la 30% în cazurile dobândite în comunitate și până la 50% la pacienții spitalizați.

Pneumonie atipică

Debutul pneumoniei atipice tinde să fie subacut, pacienții raportând simptome timp de până la 10 zile înainte de a solicita asistență medicală . Pneumonia atipică este asociată cu o tuse seacă, iar manifestările clinice tind să fie mai puțin severe. Este important de reținut că EXISTĂ o suprapunere semnificativă în manifestările clinice ale acestui grup de infecții și că pneumonia mistică este asociată cu producția de spută purulentă .

Mycoplasma pneumoniae este una dintre cele mai frecvente cauze ale „ pneumoniei ambulante " . Această infecție este observată ...
Este deosebit de frecventă la pacienții sub 40 de ani; cu toate acestea, este o cauză mai puțin frecventă de pneumonie la vârstnici. Boala este sezonieră , cea mai mare incidență a Mycoplasmei *apărând* la sfârșitul verii și începutul toamnei . Iritația gâtului este adesea un simptom proeminent , iar miringita se observă .
apar în 5% din cazuri. Prezența acestei anomalii sugerează *puternic prezența Mycoplasmei .*
Traheobronșita are ca rezultat o tuse searbădă, adesea agravată noaptea și persistă timp de câteva săptămâni. Examenul fizic poate releva crepitături umede , dar, în mod clasic , anomaliile radiografice sunt mai extinse decât cele prezise de examen. Radiografia toracică constau în infiltrate unilaterale sau bilaterale, în lobul inferior, cu distribuție bronșică . Cursul clinic este de obicei benign. Febra, starea de rău și cefaleea se remită de obicei în 1 până la 2 săptămâni, dar tusea poate persista timp de 3 până la 4 săptămâni. Numărul de leucocite periferice tinde să fie mai mic de 10.000. Coloranția Gram și cultura sputei relevă doar o floră normală și un răspuns inflamator ușor .
El

Diagnosticul se stabilește pe baza istoricului pacientului și a manifestărilor clinice . Istoricul epidemiologic al contactului cu o persoană care prezintă simptome similare este deosebit de util. În prezent, nu există un test definitiv disponibil. PCR-ul sputei s-a dovedit a fi sensibil și specific , dar acest test nu este disponibil comercial . Valorile aglutininei reci mai mari de 1:64 susțin diagnosticul și se corelează cu severitatea simptomelor pulmonare, dar nu sunt rentabile. Nivelurile de anticorpi de fixare complementară încep să crească la 7 până la 10 zile de la debutul simptomelor .
. Deoarece în prezent nu există un test de diagnostic rapid și fiabil , terapia este de obicei empirică .

Tratamentul de elecție este o macrolidă sau o tetraciclină; o fluorochinolonă poate fi administrată ca opțiune . Azitromicina este preferată atunci când se suspectează *prezența Mycoplasmei* , iar un tratament standard de 5 zile este eficient în aproape toate cazurile .

Chlamydia pneumoniae (agentul respirator acut din Taiwan) este o altă cauză importantă a pneumoniei atipice . Acest agent patogen este o cauză frecventă a pneumoniei dobândite în comunitate, reprezentând 5 până la 15% din cazuri. Boala apare sporadic și se prezintă similar cu *pneumonia cauzată de Mycoplasma* , cu iritații ale gâtului, răgușeală, dureri de cap și tuse *seacă* . Constatările radiologice sunt , de asemenea , similare cu cele ale *Mycoplasma .* Un test de diagnostic rapid nu este disponibil pe scară largă , iar tratamentul este empiric . Tetraciclina *este* considerată tratamentul de elecție, dar macrolidele și fluorochinolonele sunt, de asemenea, eficiente .

Ultimul grup major de microorganisme care cauzează pneumonie atipică sunt virusurile respiratorii : gripa

PUNCTE CHEIE

Despre pneumonia atipică

1. Aceste boli tind să prezinte un debut subacut.
2. Tusea este seacă.
3. Boala este uneori mai puțin severă decât în alte pneumonii dobândite în comunitate: „pneumonie ambulantă"
4. Constatările unei radiografii toracice sunt adesea mai grave decât constatările fizice.
5. Cele trei cauze principale sunt:
   a) *Mycoplasma pneumoniae.*
   b) *Chlamydophila pneumoniae.*
   c) Virusuri respiratorii: gripă, adenovirus, parainfluenza și virus sincițial respirator.
6. Sunt disponibile teste rapide pentru gripă, dar nu și pentru *Mycoplasma* sau *Chlamydia.*
7. Se recomandă tratamentul cu macrolide sau tetracicline. Dacă se diagnostichează gripă, se administrează amantadină, ranitidină sau un inhibitor de neuraminidază în decurs de 48 de ore de la debut.

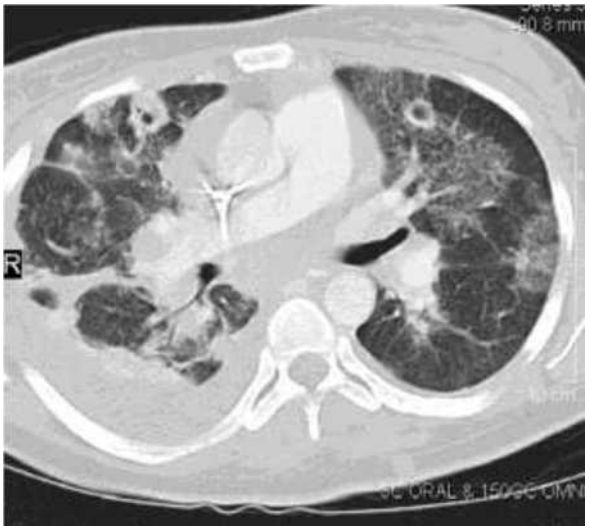


Figura 4.4. Empiem după pneumonie de aspirație. CT-ul arată o efuziune pleurală mare pe partea dreaptă, pe lângă leziuni cavitare rotunde, discrete, în parenchimul pulmonar al lobilor inferiori stâng și drept. (Prin amabilitatea Dr. Pat Abbitt, Universitatea din Florida).

Copiii , vârstnicii și persoanele imunocompromise prezintă un risc mai mare . Toate aceste virusuri se pot prezenta cu tuse seacă , stare generală de rău și febră. Constatările la auscultație sunt minime , iar infiltratele se observă de obicei în lobul inferior pe radiografia toracică. Laboratorul de virologie clinică poate cultiva fiecare dintre aceste virusuri din spută sau dintr-un tampon nazofaringian . Sunt disponibile teste rapide comerciale (10 până la 20 de minute) pentru gripă. Aceste teste au o sensibilitate de 57 până la 77% și pot face distincția între tipurile A și B.

Dacă se diagnostichează virusul gripal A , se recomandă tratamentul precoce al virusului cu amantadină sau rimantadină . Există, de asemenea, inhibitori de neuraminidază , iar acești agenți au activitate împotriva gripei A și B. Vaccinul antigripal este sigur și eficient și trebuie administrat anual, din octombrie până la începutul lunii noiembrie, la pacienții cu vârsta peste 65 de ani , la persoanele cu alte boli grave, la rezidenții azilurilor de bătrâni și la lucrătorii din domeniul sănătății (vezi capitolul 15).

Pneumonia prin aspirație

CAZUL 4.2

Un bărbat alb, în vârstă de 35 de ani, s-a prezentat la departamentul de urgență acuzând dureri în piept în partea stângă în ultimele patru zile. Începuse să bea mult cu opt zile înainte. Își amintea vag că leșinase de cel puțin două ori. Cu patru zile înainte de internare, a dezvoltat o tuse persistentă, cu spută verde. În acel moment, a început să simtă și dureri în piept în partea stângă la inspirație profundă (durere pleuritică). Inițial, aceste dureri au fost ușoare; cu toate acestea, în zilele următoare, au devenit din ce în ce mai severe.

Examenul fizic a relevat o temperatură de 38°C și o frecvență respiratorie de 42 de respirații pe minut. Era un bărbat ciufulit, părând mai în vârstă decât vârsta sa, respirând superficial și rapid și având dureri iminente.

Examinarea gâtului a relevat un reflex faringian bun , carii dentare extinse, mulți dinți slăbiți, gingivită severă, respirație urât mirositoare și spută cu miros urât. S-a observat o deplasare redusă a plămânului drept, iar câmpul pulmonar inferior drept era surd la percuție. Sunetele respiratorii bronhoveziculare erau difuze (sunete respiratorii inspiratorii și expiratorii de durată egală); s-au auzit raluri medii umede în câmpurile pulmonare inferioare drept și stâng. În aceste zone ***s-au auzit, de asemenea, egofonie și*** *murmure toracice .*

Analizele de laborator au arătat un hematocrit de 50%; o numărătoare de leucocite de 21.400/mm3 , cu 79 % PMN, Gazele sanguine au arătat un pH de 7,46, o PaO2 de 56 mmHg și o PaCO2 de 36 mmHg. Coloranția Gram a sputei a relevat numeroase PMN-uri și un amestec de coci Gram-pozitivi, precum și bacili Gram-pozitivi și Gram-negativi. O radiografie toracică a arătat un infiltrat dens al lobului inferior drept.

În timp ce lua antibiotice, acest pacient a continuat să se plângă de dureri în piept și a dezvoltat o diminuare a zgomotelor respiratorii în lobul inferior drept, asociată cu o senzație de oboseală la percuție. Radiografiile toracice și

tomografia computerizată repetate au arătat o efuziune pleurală dreaptă mare (vezi Figura 4.4A), iar toracocenteza a relevat peste 100.000 PMN/mm³.[19] [20] [21]*Lichidul pleural a avut un pH de 7,0 și proteine totale de 3,4 mg/ml. Coloraţia Gram a evidenţiat un amestec de coci gram-pozitivi şi bastonaşe gram-pozitivi şi gram-negativi.*

Pneumonia prin aspirație trebuie suspectată la pacienții cu antecedente recente de depresie a stării de conștiență și la cei cu reflex de vomă deficitar sau anomalii de înghițire . Pacienții vârstnici care au suferit un accident vascular cerebral sunt deosebit de susceptibili la aspirație . În cazul 4.2, consumul excesiv de alcool al pacientului a dus la o depresie a stării de conștiență.

Trei simptome importante sunt legate de aspirație : Necroza tisulară este frecventă în această infecție , rezultând în formarea de abcese pulmonare . Infecția se răspândește frecvent la pleură, provocând dureri toracice pleuritice , așa cum s-a observat în cazul 4.2. Se pot dezvolta revărsate pleurale umplute cu bacterii și PMN, așa cum s-a observat în acest caz. Revărsatele care conțin bacterii și un număr mare de PMN se numesc empiemuri. Necroza mucoasei pleurale și a parenchimului pulmonar poate duce la formarea unei fistule care se extinde de la bronhii în spațiul pleural. Dezvoltarea unei fistule bronhopleurale prelungește spitalizarea și, în cele din urmă, poate necesita reparare chirurgicală .

DIAGNOSTIC

Sputa are adesea un miros neplăcut din cauza numărului mare de bacterii anaerobe. Coloraţia Gram a sputei relevă numeroase leucocite polimorfonucleare (PMN) și un amestec de microorganisme Gram-pozitive și Gram-negative. Flora orală normală crește de obicei în cultura de spută. Când are loc aspirația la pacienții spitalizați, gura este adesea colonizată cu microorganisme Gram-negative mai rezistente , pe lângă Staphylococcus aureus (*S. aureus).* La acești pacienți, coloraţia Gram poate arăta o predominanță a bastonașelor Gram -negative sau a cocilor Gram -pozitivi în grupuri , sau *S. aureus* poate fi cultivat din spută.

O radiografie toracică evidențiază infiltrate în segmentele pulmonare dependenți. Când este prezentă aspirația în decubit dorsal

PUNCTE CHEIE

Despre pneumonia prin aspirație

1. Poate apărea în cazuri de pierdere a conștienței , reflex faringian deficitar sau dificultăți la înghițire.

2. Există trei forme de aspirație:

a) Aspirația **conținutului gastric** duce la arsuri pulmonare și edem pulmonar non-cardiogen.
b) Aspirația **unui obiect obstructiv** produce atelectazie și insuficiență respiratorie imediată.
c) Aspirația **florei orale** , atunci când este asociată cu o igienă dentară precară și un amestec de aerobe și anaerobe orale, poate produce spută cu miros neplăcut și, în timp, poate duce la abcese pulmonare și empiem pulmonar. Aspirația dobândită în spital provoacă pneumonie gram-negativă și *pneumonie cu Staphylococcus aureus.*

3. Tratamentul depinde de tipul bolii:

a) infecțiile dobândite în comunitate .
b) Cefalosporine de generația a treia și metronidazol pentru infecțiile nosocomiale.

c) obiectelor străine . Când pacientul este în poziție verticală, lobii inferiori sunt de obicei afectați, lobul inferior drept mai frecvent decât cel stâng. Această diferență are o explicație anatomică . Bronhia dreaptă se ramifică din trahee la un unghi mai drept decât ramura bronșică principală stângă, crescând probabilitatea ca materialul să curgă în plămânul drept . Când aspirația are loc în decubit dorsal , segmentele superioare ale lobilor inferiori sau segmentele posterioare ale lobilor superiori devin în general opace .

TRATAMENT

Clindamicina sau penicilina oferă o acoperire antibiotică eficientă pentru pneumonia prin aspirație dobândită în comunitate, deoarece ambele distrug flora aerobă și anaerobă (Tabelul

---

19 Pneumonită prin arsuri chimice. Aspirarea conținutului acid al **stomacului** poate duce la maturarea chimică a parenchimului **pulmonar** . Aspirarea unor cantități mari de lichid poate duce la opacifierea imediată a unor volume mari de plămâni . Lezarea acidă determină scurgeri de lichid în capilarele pulmonare , eliberând citokine și permițând infiltrarea PMN . La unii pacienți, se dezvoltă edem pulmonar cardiogen sau SDRA . Debutul simptomelor apare imediat după aspirație .

Obstrucție bronșică rezultată din **aspirarea particulelor alimentare** . Inhalarea particulelor solide are CA REZULTAT obstrucție mecanică și interferează cu ventilația . Imediat , pacientul devine tahipneic .

Pneumonia rezultată dintr-un amestec de floră orală

3- Anaerobă și aerobă. Această formă de pneumonie se dezvoltă la câteva zile după aspirarea florei orale . Pacienții cu gingivită severă au un număr mai mare de colonii bacteriene în gură și aspiră o cantitate mai mare de microorganisme , crescând probabilitatea apariției pneumoniei simptomatice .

Cazul 4.2 a evidențiat o igienă dentară precară și gingivită severă, predispunând pacientul la o formă ulterioară de pneumonie . Sputa avea adesea un miros putrid din cauza numărului mare de anaerobi.

4.3). În cazurile în care se dezvoltă abcese pulmonare, clindamicina s-a dovedit a fi ușor superioară .

În cazurile de aspirație nosocomială, se recomandă în general o acoperire mai largă cu o cefalosporină de generația a treia combinată cu metronidazol . Alternativ , se poate utiliza o penicilină semisintetică combinată cu un inhibitor de beta -lactamază (ticarcilin-clavulanat sau piperacilin-tazobactam) sau un carbapenem (imipenem sau meropenem) .

se suspectează aspirația unui corp străin , este necesară bronhoscopia pentru a îndepărta materialul străin din arborele traheobronșic .

Cauze mai puțin frecvente ale pneumoniei dobândite în comunitate

ACTINOMICOZA

Speciile *de Actinomyces* sunt bastonașe gram-pozitive microaerofile sau anaerobe care pot face parte din floră pneumonie asociată cu infecții polimicrobiene

PUNCTE CHEIE

Despre actinomicoză

1. Aceste bacterii gram-pozitive ramificate sunt microaerofile sau anaerobe, cu creștere lentă, nerezistente la acid-alcool modificate.
2. Infecția este legată de o igienă orală precară.
3. Este o infecție cu progresie lentă care traversează planurile fasciale, provoacă revărsate pleurale și fistule și formează „granule de sulf".
4. Alertați microbiologul să mențină culturi anaerobe.
5. Tratamentul trebuie prelungit: doze mari de penicilină intravenoasă timp de 2 până la 6 săptămâni, urmate de 6 până la 12 luni de penicilină orală, în special la pacienții cu igienă orală precară. Boala este cel mai adesea cauzată de *Actinomyces israelii* .

Infecția pulmonară cu actinomicoză este adesea nedureroasă și lent progresivă. Leziunile parenchimatoase pulmonare sunt de obicei asociate cu infecția pleurală , rezultând îngroșarea pleurală și empiem. Acest microorganism poate penetra planurile fasciale. Supurația spontană a unui empiem PRIN peretele toracic ar trebui să sugereze cu tărie posibilitatea unei actinomicoze. „Granulele" de sulfură se găsesc frecvent în exudatul purulent ; acestea constau din ... de grupuri de filamente ramificate de *Actinomyces* .

Colorația Gram relevă forme ramificate care sunt slab Gram - pozitive. Aceste forme pot fi diferențiate de *Nocardia* prin colorare cu bacili acido-rezistenți modificați (AFB) ; Actinomyces nu este *acido* - rezistent , în timp ce Nocardia este . Microorganismul trebuie cultivat în condiții anaerobe ; crește lent, iar coloniile necesită de obicei un minim de 5 până la 7 zile pentru identificare. Creșterea poate dura până la 4 săptămâni.

Se recomandă doze mari de penicilină intravenoasă (18 până la ^{24} x 10^6 Dozele zilnice de eritromicină se utilizează timp de 2 până la 6 săptămâni, urmate de terapie orală cu penicilină timp de 6 până la 12 luni. Terapia trebuie continuată până când toate semnele și simptomele infecției active dispar . Alte antibiotice utilizate cu succes pentru tratarea actinomicozei includ eritromicina, tetraciclinele și clindamicina.

PUNCTE CHEIE

Despre nocardioză

1. *Nocardia* sunt bacterii gram-pozitive, ramificate, aerobe, cu creștere lentă, modificate acido-alcoolic.
2. Este un microorganism care se găsește frecvent în sol.
3. Inhalarea particulelor de sol duce la pneumonie.
4. Microorganismul infectează
   a) pacienți cu deficiențe imune (care cauzează - răspândirea bolii în SIDA),
   b) oaspeți obișnuiți și
   c) pacienți cu proteinoză alveolară
5. Infecția pulmonară duce la bacteriemie și abces cerebral care poate semăna cu un carcinom pulmonar metastatic.
6. Alertați microbiologul clinician să utilizeze medii selective și să mențină culturile.
7. Tratamentul trebuie prelungit. Doze mari de trimetoprim-sulfametoxazol parenteral timp de cel puțin 6 săptămâni, urmate de tratament oral timp de 6 până la 12 luni.

NOCARDIOZĂ

Nocardia este o bacterie aerobă filamentoasă, Gram-pozitivă, *care trebuie adesea diferențiată de Actinomyces. Nocardia* se găsește în general în mediu , *crescând* în sol , materie organică și apă. Pneumonia apare ca urmare a inhalării particulelor de sol . Numărul de specii care cauzează boli la om este mare și include *N.* abscessus , *complexul N. brevicatena /paucivoran* , complexul *N. nova* , complexul *N. transvalensis* , *N. farcinica* , complexul *N. asteroides* , *N. brasiliensis și N. pseudobrasiliensis* .

Infecția se dezvoltă cel mai frecvent la pacienții imunocompromiși ; cu toate acestea, 30% din cazuri apar la persoane sănătoase. Pacienții cu SIDA, transplant de organe , alcoolism și diabet prezintă un risc mai mare de a dezvolta nocardioză. Pe lângă bolile pulmonare, acești pacienți sunt mai predispuși să dezvolte o infecție diseminată .

Afecțiunile pulmonare cronice , în special cele cu proteinoză alveolară, au o incidență mai mare a infecției *pulmonare* cu Nocardia .

Debutul bolii pulmonare este foarte variabil. În unele cazuri, debutul este acut; în altele, este gradual. Simptomele sunt similare cu cele ale altor forme de pneumonie . O radiografie toracică poate dezvălui leziuni cavitare, noduli unici sau multipli , un model nodular reticular, un model interstițial sau

infiltrat parenchimatos difuz. Infecția pulmonară *cu Nocardia* se disemineaz frecvent în fluxul sanguin și formează abcese în cortexul cerebral. Combinarea unui infiltrat pulmonar cu una sau mai multe leziuni în sistemul nervos central este adesea confundată cu carcinomul pulmonar cu metastaze la nivelul SNC .

Diagnosticul se pune prin examenul sputei sau biopsie pulmonară a cortexului cerebral. Colorația Gram evidențiază slab forme filamentare ramificate .

Bacterii Gram-pozitive care sunt acide - rezistente o colorare AFB modificată . În biopsia tisulară, microorganismele sunt evidențiate prin colorare Brown - Brenn sau cu argint cu metenamină . Microorganismul

Are o creștere lentă și prezintă frecvent o creștere excesivă în flororala laminelor .

convențional. Laboratorul clinic trebuie avertizat cu privire la posibilitatea prezenței *Nocardiei* , astfel încât să poată incuba lamele bacteriologice pentru o perioadă prelungită și să utilizeze un mediu selectiv .

Aproape toate *speciile de Nocardia* sunt sensibile la sulfonamide și trimetoprim. Combinația de trimetoprim și sulfametoxazol este în general acceptată ca tratament de elecție, cu o doză zilnică de 2,5 până la 10 mg/kg de component trimetoprim. Terapia cu doze mari trebuie continuată timp de cel puțin 6 săptămâni, urmată de doze mai mici timp de 6 până la 12 luni. Unele specii de Nocardia sunt *rezistente* la sulfonamide, dar sensibile la amikacină, imipenem, cefalosporine de generația a treia , minociclină, dapsonă și linezolid. Culturile și testele de sensibilitate la antibiotice trebuie utilizate ori de câte ori este posibil.

PNEUMONIE NOSOCOMIALĂ (**DOBÂNDITĂ ÎN SPITAL**)

Pneumonia este a doua cea mai frecventă formă de infecție nosocomială . Aceasta reprezintă 13 până la 19% din toate infecțiile nosocomiale. Pneumonia nosocomială este definită ca pneumonie care se dezvoltă la 48 de ore sau mai mult după spitalizare și nu era prezentă la momentul internării . Pneumonia nosocomială este o complicație foarte gravă și este principala cauză de deces legată de infecție în spital, cu o rată a mortalității de aproximativ unul din trei cazuri. Dezvoltarea pneumoniei în spital prelungește spitalizarea cu mai mult de o săptămână.

Afecțiunea care crește cel mai dramatic riscul de pneumonie nosocomială este intubația endotraheală . Tuburile endotraheale penetrează mecanismele normale de protecție ale plămânului și cresc riscul de pneumonie cu un factor de 6 până la 21. Riscul de pneumonie în timpul utilizării unui ventilator a fost estimat la 1 până la 3% zilnic. Alți factori care cresc riscul de pneumonie sunt vârsta peste 70 de ani ; disfuncția SNC , în special coma, care duce la o probabilitate mai mare de aspirație ; alte boli grave; malnutriția ; și acidoza metabolică . Pacienții sub sedare și analgezice au o funcție...

PUNCTE CHEIE

Despre pneumonia nosocomială

1. Pneumonia este una dintre cele mai frecvente infecții nosocomiale.

2. Factorii de risc includ

a) intubație endotraheală (de 20 de ori mai mare decât riscul inițial, incidență zilnică de 1 până la 3%),
b) mai mult de 70 de ani
c) stare mentală depresivă
d) boli și malnutriție și
e) acidoză metabolică

3. Principalele cauze sunt bacilii gram-negativi și *Staphylococcus aureus.*

4. Este dificil să se facă diferența între colonizare și infecție. Bronhoscopia nu este utilă. Factorii care favorizează - infecția includ:

a) agravarea febrei și leucocitozei cu deplasare la stânga;
b) Colorație Gram a sputei cu o creștere a PMN-urilor, predominanța unui microorganism;
c) Scăderea PaO_2 indică oscilație pulmonară și
d) infiltrat extins pe radiografiile toracice.

5. Terapia empirică cu spectru larg poate fi inițiată după obținerea probelor pentru cultură, dar acoperirea trebuie ajustată în funcție de rezultatele culturii și de răspunsul clinic. Pacienții cu epiglotă deprimată prezintă , de asemenea, un risc mai mare de aspirație . Corticosteroizii și alte imunosupresoare reduc apărarea normală a gazdei și permit bacteriilor să invadeze mai ușor parenchimul pulmonar .

Bacteriile Gram-negative sunt responsabile pentru mai mult de jumătate din toate cazurile de pneumonie nosocomială. - Escherichia *coli , Klebsiella , Serratia , Enterobacter și Pseudomonas sunt* cele mai frecvente bacterii Gram-negative în formă de bastonaș. *Staphylococcus aureus* este cel mai frecvent agent patogen Gram-pozitiv , cauzând 13% până la 40% din pneumoniile nosocomiale . *Riscul de* infecție cu S. aureus este mai mare la pacienții *cu* infecții ale plăgilor sau arsuri și este, de asemenea, mai mare la pacienții intubați cu traumatisme craniene sau leziuni neurochirurgicale . Anaerobii sunt adesea izolați în pneumonia nosocomială , dar se consideră a fi agentul principal doar în 5% din cazuri. S. *pneumoniae* este rareori cauza pneumoniei la pacienții spitalizați *mai mult* de 4 zile .

Diagnosticarea pneumoniei adevărate este adesea dificilă la pacienții intubați. La pacienții vârstnici cu bronșită cronică , insuficiență cardiacă congestivă sau SDRA , este adesea imposibil să se dovedească definitiv dacă este prezentă sau nu o infecție . Diferențierea infecției de colonizare este esențială pentru o gestionare adecvată a antibioticelor (vezi Cazul 1.0). După 3 până la 5 zile de la începerea tratamentului cu antibiotice , flora se schimbă de la flora orală la cea care colonizează arborele traheobronșic . Prin urmare , este așteptată o modificare a microorganismelor care cresc în cultura de spută și nu indică în sine că pacientul are o nouă infecție . Modificarea documentează pur și simplu colonizarea pacientului cu floră rezistentă. De exemplu, la un procent ridicat de pacienți care primesc antibiotice cu spectru larg , *Candida albicans* începe să crească în culturile de spută datorită reducerii florei bacteriene orale concurente. Cu toate

acestea , acest microorganism nu invadează plămânii și nu provoacă niciodată pneumonie transmisă pe calea aerului. Prin urmare, acoperirea antifungică nu este necesară decât dacă pacientul dezvoltă candidoză orală simptomatică .

susțin apariția unei noi infecții includ

- o nouă apariție a febrei sau o modificare a tiparului febril ;
- numărului de leucocite periferice , cu o creștere a procentului de PMN-uri și a formelor de benzi (deplasare la stânga);
- o colorație Gram care prezintă un număr mai mare de PMN-uri, legată de o predominanță a bacteriilor care sunt morfologic compatibile cu rezultatele culturii ;
- o creștere a producției de spută purulentă din tubul endotraheal;
- o scădere a PaO2 arterială , indicând interferență cu schimbul de oxigen alveolo-capilar și
- o creștere a dimensiunii infiltratului în RX-ul toracic.

Multe studii au utilizat bronhoscopia cu periaj protejat sau lavaj bronșic, culturi cantitative și colorații Gram . Un experiment randomizat a constatat că probele obținute prin bronhoscopie nu au avut niciun avantaj față de aspirația endotraheală și , prin urmare, această procedură nu este recomandată în pneumonia asociată ventilatorului .

Când infecția este probabilă sau pacientul este prea bolnav și când o nouă infecție pulmonară nu poate fi exclusă în mod convingător , tratamentul cu antibiotice trebuie inițiat prompt ; sau , dacă pacientul primește antibiotice , *regimul* terapeutic trebuie modificat pentru a acoperi cazurile de bacterii . rezistent la antibiotice . În absența unor constatări specifice care să indice o infecție , colonizarea este mai probabilă , iar regimul antibiotic nu trebuie modificat .

Modificările nediscriminatorii ale terapiei cu antibiotice în timp selectează agenți patogeni extrem de rezistenți, care sunt dificil (sau în unele cazuri imposibil) de tratat . [1] *

de tratat. Trecerea la un antibiotic cu spectru larg sau la antibiotice mai puternice trebuie făcută cu precauție și inițiată numai atunci când există dovezi convingătoare ale unei noi infecții . La pacientul cu deteriorare clinică , se poate institui o acoperire temporară cu spectru larg , odată ce au fost obținute probele .

Se recoltează probe de sânge, urină și spută pentru cultură și colorare Gram . Se aplică regula celor 3 zile (vezi Capitolul 1) , modificând regimul antibiotic la fiecare 3 zile în funcție de rezultatele culturii , pentru a evita... colonizare chiar și cu bacterii mai rezistente.

Se recomandă următoarele scheme terapeutice (vezi tabelul)

4.3) pneumonia nosocomială :

1. O cefalosporină de a treia generație (ceftriaxonă, cefotaximă, ceftizoximă sau ceftazidimă).
2. Cefepimă.
3. T icarcilină-clavulanat sau piperacilină-tazobactam.
4. Imipenem sau meropenem.

aminoglicozidă (gentami-) poate fi sau nu adăugată *tobramicină* sau amikacină). Dacă se suspectează prezența P. *aeruginosa* , trebuie utilizată ciprofloxacină, piperacilină-tazobactam, ticarcilină-clavulanat, cefepimă, aztreonam, imipenem sau meropenem. Mulți experți recomandă administrarea a doi agenți din clase diferite pentru

Pentru a evita dezvoltarea rezistenței, aminoglicozidele nu trebuie utilizate niciodată singure pentru a trata P. *aeruginosa* , *deoarece* nivelurile de antibiotic atinse în plămâni sunt scăzute. Tobramicina aerosolizată (80 mg de două ori pe zi) s-a dovedit utilă ca terapie adjuvantă . Dacă se suspectează prezența *S. aureus* , trebuie adăugată vancomicină în funcție de rezultatele culturii și ale sensibilității . În general, nu este necesară o acoperire anaerobă specifică în absența unei aspirații clare .

Empiem

CAUZĂ

Infecția spațiului pleural este o consecință frecventă a răspândirii pneumoniei la pleura parietală . Mai mult de jumătate din cazurile de empiem sunt

PUNCTE CHEIE

Despre empiem

1. Suspectați empiem dacă febra persistă în ciuda tratamentului antibiotic adecvat pentru pneumonie.
2. Afecțiunea este mai frecventă în cazul *Streptococcus pneumoniae, Stapylococcus aureus , S. pyogenes* și anaerobilor orali.
3. Radiografia toracică în decubit lateral este sensibilă; tomografia computerizată este, de asemenea, utilă.
4. Dacă se suspectează empiem, trebuie efectuată o toracocenteză ghidată ecografic.
5. Când pH-ul este mai mic de 7,2, glucoza este mai mică de 40 mg/dl și lactat dehidrogenaza depășește 1000 UI/l, se sugerează insistent empiem.
6. Inițial, se utilizează drenaj prin sondă; dacă loculația persistă, se poate administra urokinază. Poate fi necesară intervenția chirurgicală.
7. Diagnosticul precoce și drenajul previn deteriorarea plămânului și a pleurei.
8. Mortalitatea legată de empiem este ridicată: 8 până la 15% la pacienții tineri și 40 până la 70% la pacienții vârstnici.

Legat de pneumonie . Cei mai frecvenți agenți patogeni în aceste circumstanțe sunt *S. pneumoniae , S. aureus , S. pyogenes și* flora orală anaerobă . Empiema este, de asemenea, o complicație a traumatismelor și intervențiilor chirurgicale , iar atunci când aceștia sunt factorii declanșatori, predomină *S. aureus și* bacilii gram-negativi aerobi . La pacienții imunocompromiși, se găsesc mai frecvent fungi și bacili gram-negativi .

FIZIOPATOLOGIE

Revărsatele pleurale apar în aproape jumătate din toate pneumoniile ; cu toate acestea, doar 5 % din pneumonii se dezvoltă în empiem adevărat. Deoarece lichidul pleural este deficitar în opsonine, imunoglobulină G și complement, bacteriile care își găsesc drumul în acest mediu de cultură sunt ineficiente doar atunci când sunt fagocitozate de leucocitele polimorfonucleare (PMN). Pe măsură ce PMN-urile se degradează în spațiul închis, ele eliberează lizozim, o proteină care crește permeabilitatea bacteriană , și proteine cationice . Aceste produse încetinesc creșterea bacteriană, prelungind timpii de dublare cu un factor de 20 până la 70. Această creștere bacteriană lentă le face mai puțin susceptibile la efectele letale ale antibioticelor . În cavitatea empiemului, pH- ul este scăzut, alterând funcția leucocitelor și dezactivând unele antibiotice (în special aminoglicozide) .

MANIFESTĂRI CLINICE

Febra persistentă, în ciuda tratamentului antibiotic adecvat pentru pneumonie , ar trebui să ridice întotdeauna posibilitatea unei infecții pleurale oculte. Febra este adesea însoțită de frisoane și transpirații nocturne. Durerea toracică pleuritică este o plângere frecventă , pe lângă dificultăți de respirație. Examinarea fizică este utilă pentru detectarea efuziunilor mari. După cum s-a observat în cazul 4.2, zona în care se acumulează lichid este mată la percuție , iar sunetele respiratorii sunt diminuate. La marginea dintre lichid și plămânul aerat , se aud adesea egofonie și sunete respiratorii bronșice , reflectând zone de consolidare pulmonară sau atelectazie.

radiografia toracică, acumulări minime de lichid , de până la 25 ml, pot modifica aspectul hemidiafragmului pe vederile posteroanterior și lateral; de obicei, sunt necesari 200 ml de lichid pentru a reduce unghiul costodiafragmatic posterior . O imagine decubit lateral a revărsatului pleural în poziție inversată poate arăta un strat de 5 până la 10 ml de lichid liber . Tomografia computerizată toracică cu substanță de contrast este foarte utilă pentru diferențierea abcesului pulmonar de empiem și arată extinderea completă a revărsatului și gradul de îngroșare pleurală.

Ecografia este foarte utilă pentru determinarea dimensiunilor revărsatului și este cea mai eficientă metodă de ghidare a toracocentezei . Septurile sunt ușor de vizualizat prin această tehnică și indică dezvoltarea unei colecții loculate care necesită drenaj. Toracocenteza ghidată ecografic este recomandată pe scară largă datorită scăderii asociate a incidenței pneumotoraxului ca și complicație . Lichidul trebuie analizat pentru conținutul celular și trebuie obținute colorații Gram, fungice și AFB , pe lângă culturi aerobe și anaerobe . Dacă lichidul este clar purulent , atunci spațiul pleural trebuie drenat complet . Dacă lichidul nu este clar purulent, trebuie analizat și pentru pH , glucoză , lactat dehidrogenază și proteine totale. Lichidul pleural cu un pH sub 7,2, o glicemie sub 40 mg/dl și un nivel de lactat dehidrogenază peste 1000 UI/l este compatibil cu empiem și justifică drenajul lichidului pleural pentru a preveni loculația , cicatrizarea pleurală și boala pulmonară restrictivă .

TRATAMENT

Terapia antibiotică pentru agentul patogen cauzator este de o importanță capitală , iar acoperirea antibiotică depinde de agentul patogen identificat prin cultură și colorare Gram a sputei sau lichidului pleural . Atunci când există o acumulare semnificativă de lichid pleural , este în general necesar un tratament antibiotic mai lung (2 până la 4 săptămâni) .

Revărsatele parapneumonice care curg liber și au o lățime mai mică de 1 cm pe filmul de decubit lateral pot fi tratate medical ; toracocenteza nu este necesară. Dacă colecția este mai mare sau nu curge liber, trebuie efectuată toracocenteza. Dacă există dovezi biochimice de empiem, se recomandă drenajul prin sondă toracică . Toracocenteza repetată rareori realizează drenajul complet al lichidului.

Drenajul fluidelor nu este eficient decât dacă lichidul nu este ușor vâscos și este prezent în volume mici . Drenajul prin intermediul unui tub toracic închis este de obicei reușit , cu efuziuni mai mici care ocupă până la 20% din hemitorace , dar este frecvent ineficient atunci când volumul fluidului ocupă mai mult de 40 % din acesta . Radiologia intervențională este necesară pentru a plasa cu precizie catetere franceze la locurile de loculație și pentru a rupe zonele de aderență sub ghidaj CT . Dacă drenajul prin tub este ineficient după 24 de ore, se poate administra urokinază intratoracică (125.000 L diluată în 50 până la 100 ml de soluție salină normală sterilă) pentru a degrada fibrina intrapleurală și a facilita drenajul liber al lichidului infectat. Dacă toracocenteza și urokinaza nu au succes , este necesară intervenția chirurgicală .

Empiema este o complicație gravă , asociată cu o rată a mortalității de 8 până la 15% la pacienții tineri, anterior sănătoși , și de 40 până la 70% la pacienții vârstnici sau cu boli preexistente semnificative. Pacienții cu agenți patogeni nosocomiali și infecții polimicrobiene au, de asemenea, un prognostic mai slab . Întârzierea diagnosticului și a drenajului adecvat crește necesitatea rezecției chirurgicale a pleurei și a reexpansiunii manuale a plămânului .

■ PNEUMONIE CRONICĂ

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Cum se contractează tuberculoza și cum poate fi prevenită această boală?*
2. *Ce este tuberculoza primară?*
3. *Ce este tuberculoza secundară?*
4. *De ce sunt apexurile pulmonare cea mai frecventă localizare a tuberculozei?*
5. *Care sunt simptomele și constatările tipice în tuberculoza miliară?*
6. *Cum se diagnostichează tuberculoza?*
7. *De ce este întotdeauna prescrisă terapia combinată antituberculoasă pentru tuberculoza activă?*
8. *Ce înseamnă un test PPD pozitiv și cum ar trebui tratată o persoană cu un test pozitiv?*
9. *În ce zone ale Statelor Unite este histoplasmoza cea mai frecventă și de ce?*
10. *În ce zone ale Statelor Unite este coccidioidomicoza cea mai frecventă și de ce?*

TUBERCULOZĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

Forma miliară de tuberculoză poate fi fatală. Medicii trebuie să mențină un indice ridicat de suspiciune pentru tuberculoză la imigranți, persoane fără adăpost și pacienți vârstnici sau cu SIDA.

CAZUL 4.3

Un bărbat de culoare în vârstă de 73 de ani, barman pensionar, a ajuns la departamentul de urgență acuzându-se de detresă respiratorie și o tuse care se agravase în ultimele trei săptămâni. Cu aproape cinci luni înainte, începuse să aibă transpirații nocturne care îi îmbibau pijamaua. Acest simptom a fost urmat de apariția unei tuse seacă. A început să tușească cu cantități mici de spută galbenă cu aproximativ o lună înainte de a se prezenta la departamentul de urgență. Când a observat producția de spută, a început să aibă dificultăți de respirație, chiar și după o activitate ușoară (mergerea pe jos două străzi până la magazin). În ultimele luni, se simțise extrem de obosit și slăbise 4,5 kg, în ciuda faptului că menținea o dietă sănătoasă.

Istoricul epidemiologic a indicat reședința în oraș și vizite la vechi prieteni cu care bea. Pacientul a negat contactul cu cineva cu tuberculoză și nu avea antecedente familiale ale bolii.

Istoricul ei medical a relevat o radiografie toracică anormală cu 20 de ani înainte și tratament la Spitalul Belle Vue din New York cu izoniazidă (INH) și acid para-aminosalicilic timp de un an.

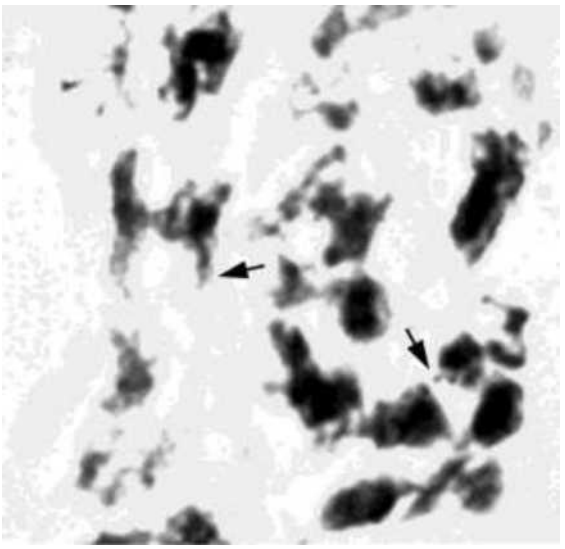
Istoricul social al pacientului a indicat că acesta se pensionase recent, după ce a lucrat într-un bar timp de 35 de ani. Locuiește singur într-un apartament cu un dormitor și este susținut de pensia de asigurări sociale. A fost fumător (jumătate de pachet pe zi timp de 28 de ani) și bea 473 ml de alcool zilnic.

La examenul fizic, temperatura sa a fost de 38°C, iar frecvența respiratorie a fost de 18 respirații pe minut, prezentând imaginea unui bărbat slab care respiră confortabil. În afară de o ușoară îngroșare la vârful degetelor, constatările fizice (inclusiv examenul pulmonar) au fost în limite normale.

Analizele de laborator au arătat un hematocrit de 39% și un număr de leucocite de 6.000/mm3 , cu 55% PMN, 30% limfocite și 15% monocite.

Colorația Gram a sputei a relevat numeroase PMN-uri, puțini coci Gram-pozitivi și foarte puțini bacili Gram-negativi. Leziuni cavitare bilaterale au fost observate în lobul.

L
A



B
.

Figura 4.5. Tuberculoză pulmonară cavitară: **A.** Radiografia toracică arată leziuni cavitare bilaterale în lobul superior și **B.** Colorația sputei pentru bacili acido-rezistenți confirmă prezența acestor microorganisme. *Vezi imaginea color din Planșa 1.*

superior în CXR (vezi figura 4.5 A). Colorația acido-alcoolică a sputei a relevat mai mulți bacili acido-rezistenți pe câmp de mare putere (vezi figura 4.5 B).

Patogeneză

Mycobacterium tuberculosis este un bacil aerob , nemotil , cu un perete exterior ceros, bogat în lipide, care conține concentrații mari de acid micolic . Acest perete exterior nu absoarbe colorația Gram . Vizualizarea micobacteriei necesită încălzire pentru a topi peretele exterior, permițând penetrarea și legarea colorantului roșu de fucsină. Lipidele din peretele celular leagă acest colorant cu afinitate ridicată și rezistă decolorării acid -alcool . Acest bacil acido - rezistent este de dimensiuni mici , dar are un aspect perlat (Figura 4.5B). Analiza genomică arată că, în comparație cu alte bacterii, M. *tuberculosis* are un număr mai mare de gene care codifică enzime care reglează lipogeneza și lipoliza . Conținutul ridicat de lipide rezultat al acestui *agent* patogen este responsabil pentru multe dintre caracteristicile sale clinice unice , inclusiv capacitatea sa de a rezista uciderii de către macrofage și PMN-

uri și de a supraviețui mulți ani în organism. Rata de creștere a M. *tuberculosis este* foarte lentă, aproximativ 1/20 din cea a bacteriilor convenționale. Această lentoarea poate fi explicată și prin peretele celular ceros , care limitează accesul la nutrienți.

Micobacteriile supraviețuiesc și cresc în interiorul macrofagelor , inducând astfel un răspuns inflamator cronic și profund . La pătrunderea în plămâni , aceste microorganisme sunt ingerate de macrofagele alveolare și transportate în chisturile limfatice hilare . Acolo , macrofagele și celulele dendritice prezintă antigene ale tuberculilor .
particular la celulele T , inducând un răspuns imun mediat celular . Limfocitele T helper (CD4+) activează apoi macrofagele pentru a ucide micobacteriile și a controla infecția . Acumularea uneia dintre cerile peretelui celular , factorul de cordon, stimulează formarea de granuloame care conțin grupuri de celule epitelioide , celule gigante și limfocite. În timp, centrele granuloamelor devin necrotice , formând resturi cazeoase numite necroză cazeoasă. Granuloamele cazeoase sunt leziunea caracteristică tuberculozei . Această constatare patologică este rar întâlnită în alte boli. Dacă creșterea *M. tuberculosis* continuă , *un* număr mai mare de macrofage sunt activate pentru a produce multiple citokine. Interleukina-1 stimulează hipotalamusul să crească temperatura corpului, provocând febră. Factorul de necroză tumorală interferează cu metabolismul lipidic și produce o pierdere severă în greutate . Aceste citokine sunt responsabile în principal pentru simptomele de febră , transpirații nocturne și pierdere în greutate descrise în cazul 4.3.

Epidemiologie

Oamenii sunt singurele gazde *cunoscute* pentru *M. tuberculosis* . Transmiterea infecției de la persoană *la persoană*
Infecția este cauzată aproape exclusiv de inhalarea nucleelor de picături care au fost aerosolizate prin tuse și strănut.
Probabilitatea de a inhala picături infecțioase crește considerabil într-un mediu aglomerat și închis. S-a estimat că o singură tuse formează 3.000 de picături infecțioase ; un strănut produce aproape același număr .

Capacitatea infecțioasă a unui pacient poate fi estimată folosind colorația AFB . Cu cât numărul de microorganisme pe câmp microscopic este mai mare , cu atât potențialul infecțios este mai mare . Pacienții cu tuberculoză faringiană sunt extrem de infecțioși și pot elibera un număr mare de microorganisme în timp ce vorbesc. Pacienții cu SIDA și tuberculoză prezintă adesea o încărcătură microbiană mare. Pacienții cu
Cavitățile pulmonare mari tind să elibereze intermitent un număr mare de particule infecțioase .

Expunerea repetată și contactul apropiat sunt de obicei necesare pentru a contracta această boală .

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza tuberculozei

1. Baston aerob cu creștere lentă, neobservat la colorarea Gram. Peretele exterior bogat în lipide aderă la colorantul roșu de fucsină, care nu este îndepărtat de acid, ceea ce face ca bacteria să fie acid-rezistentă.
2. Peretele lipidic permite, de asemenea, bacteriilor să reziste uscării și multor dezinfectanți. Acesta permite bacteriilor să supraviețuiască în interiorul macrofagelor ani de zile.
3. Macrofagele transportă micobacteriile la chisturile limfatice, unde se generează un răspuns imun mediat celular.
4. Granuloamele cazeante se formează ca urmare a răspunsului imun mediat celular și a acumulării de bacterii bogate în lipide.
5. Nivelurile crescute de interleukină-1 cauzează febră, iar nivelurile crescute ale factorului de necroză tumorală cauzează pierdere în greutate. Izolarea respiratorie și tratamentul rapid al persoanelor infectate sunt principalele modalități de prevenire a răspândirii infecției .

În ciuda disponibilității medicamentelor antituberculoase, tuberculoza rămâne o cauză principală de deces la nivel mondial. Condițiile de viață aglomerate și existența populațiilor neimunizate continuă să faciliteze transmiterea de la persoană la persoană, în special în țările în curs de dezvoltare. După o creștere a numărului de cazuri în Statele Unite la mijlocul anilor 1980 din cauza epidemiei de SIDA, rata cazurilor a scăzut constant . În 2002, a atins cel mai scăzut nivel înregistrat vreodată .
5.2 cazuri la 100.000 de persoane. Această scădere constantă în rândul rezidenților permanenți ai Statelor Unite contrastează cu creșterea constantă a procentului de cazuri de tuberculoză în rândul persoanelor care imigrează în Statele Unite. Imigranții sunt acum responsabili pentru jumătate din totalul cazurilor raportate. Persoanele care imigrează din țări subdezvoltate au rate de infecție mai mari . De exemplu, rata în rândul imigranților vietnamezi este

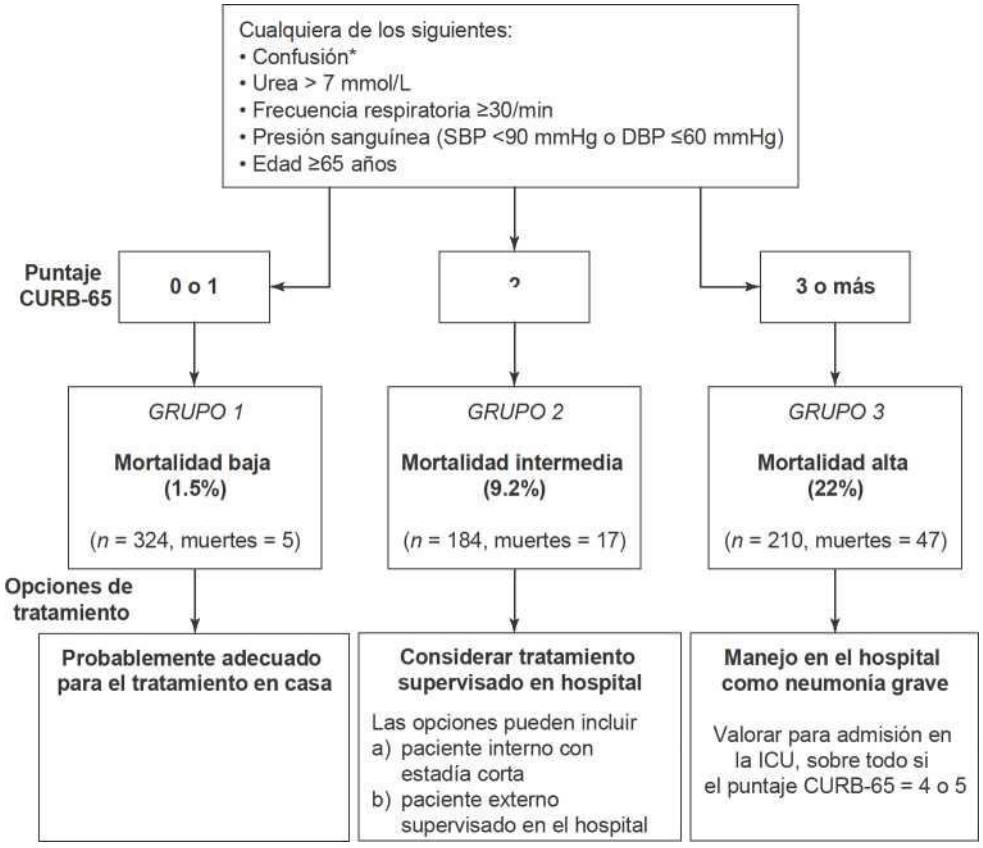
PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia tuberculozei

1. Oamenii sunt singurii receptori ai acestei boli.
2. Transmiterea de la persoană la persoană are loc prin picături infecțioase aerosolizate provenite din strănut și tuse.
   a) Tuberculoza laringiană este extrem de contagioasă
   b) Pacienții cu HIV eliberează cantități mari de microorganisme.
   c) Leziunile cavitare mari sunt, de asemenea, foarte infecțioase.
3. Persoanele cu următoarele caracteristici prezintă un risc mai mare:
   a) Imigranți din țările în curs de dezvoltare.
   b) Alcoolicii.

c) Oameni săraci din mediul urban.
d) Bărbați singuri.
e) Persoanele care abuzează de droguri intravenoase.
f) Lucrători agricoli migranți.
g) Prizonieri.
h) Persoanele infectate cu HIV.
i) Persoane în vârstă.

4. Există o predispoziție genetică la persoanele de culoare, hispanici, persoanele din Insulele Asiatice Pacificului și nativii americani (o incidență de 5 până la 10 ori mai mare decât cea observată la caucazieni).


Cualquiera de los siguientes:
• Confusión*
• Urea > 7 mmol/L
• Frecuencia respiratoria ≥30/min
• Presión sanguínea (SBP <90 mmHg o DBP ≤60 mmHg)
• Edad ≥65 años
Puntaje CURB-65
0 o 1
2
3 o más
GRUPO 1
Mortalidad baja (1.5%)
(n = 324, muertes = 5)
GRUPO 2
Mortalidad intermedia (9.2%)
(n = 184, muertes = 17)
GRUPO 3
Mortalidad alta (22%)
(n = 210, muertes = 47)
Opciones de tratamiento
Probablemente adecuado para el tratamiento en casa
Considerar tratamiento supervisado en hospital
Las opciones pueden incluir
a) paciente interno con estadía corta
b) paciente externo supervisado en el hospital
Manejo en el hospital como neumonía grave
Valorar para admisión en la ICU, sobre todo si el puntaje CURB-65 = 4 o 5

*definido como Puntaje Coma de Glasgow de 8 o menos, o nueva desorientación en personas, lugar o tiempo.

Figura 4.6. Criterios del CURB-65 (confusión, urea, respiraciones, presión sanguínea, edad de 65 años) para el manejo de la neumonía adquirida en la comunidad (mortalidades de 30 días en paréntesis). Adaptado de Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, et al. Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study. *Thorax.* 2003;58:377-382.

de 120 por cada 100 000 personas y entre los inmigrantes haitianos es de 133 por 100 000. Los inmigrantes de economías de mercado estab ecidas como el oeste de Europe tienen índices similares a os de Estados Unidos.

Tuberculoza apare mai frecvent la bărbații singuri , alcoolici , consumatori de droguri intravenoase , săracii din mediul urban (în special persoanele fără adăpost), muncitorii agricoli migranți și deținuții. Persoanele în vârstă sunt mai predispuse la tuberculoză secundară din cauza scăderii imunității mediate celular, legată de vârstă .

Se cunoaște o predispoziție genetică la dezvoltarea tuberculozei active . Persoanele de origine europeană tind să fie mai rezistente , probabil ca o consecință a efectelor devastatoare ale epidemiei de tuberculoză din timpul Revoluției Industriale. La acea vreme , tuberculoza era responsabilă pentru un sfert din totalul deceselor.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tuberculoza primară

1. Reprezintă prima expunere la particule infecțioase inhalate.
2. Urmată de o boală asemănătoare răcelii.
3. Răspândirea este controlată timp de 4 până la 8 săptămâni prin dezvoltarea imunității mediate celular.
4. Focarele de Ghon sunt leziuni pulmonare calcificate la locul infecției primare.
5. Bacteremia se dezvoltă și se răspândește la rinichi, epifizele oaselor lungi și corpurile vertebrale (zone cu conținut ridicat de oxigen). Infecția se poate reactiva ulterior. Tuberculoza a cauzat un număr semnificativ de decese în Europa, ucigând un procent substanțial din populația care avea un răspuns imun mai slab la micobacterii. Comparativ cu persoanele albe , persoanele de culoare sau hispanice , cele din Insulele Asiatice ale Pacificului sau nativii americani prezintă o incidență de 5 până la 10 ori mai mare a tuberculozei. Pacienții cu SIDA sunt foarte

susceptibili la tuberculoză, iar această populație a răspândit infecția la alte persoane. Prin urmare , zonele și grupurile demografice în care SIDA este cea mai răspândită au o incidență mai mare a tuberculozei.

Pacientul din cazul 4.3 prezintă anumite caracteristici epidemiologice care îi cresc riscul de tuberculoză. Este un bărbat necăsătorit , de culoare, posibil alcoolic și în vârstă .

Manifestări clinice

Există două forme de infecție cu tuberculoză umană : primară și secundară.

TUBERCULOZĂ PRIMARĂ

Boala primară apare atunci când un pacient inhalează pentru prima dată picături infecțioase de *M. tuberculosis* . Aceasta este urmată de o boală asemănătoare răcelii; cu toate acestea, unii oameni nu prezintă simptome . În 4 până la 8 săptămâni după expunere , gazda umană declanșează de obicei un răspuns imun mediat celular . Macrofagele activate controlează răspândirea și creșterea microorganismului . Leziunile pulmonare se vindecă spontan și formează zone de fibroză sau calcificare numite leziuni sau focare Ghon . O leziune Ghon combinată cu limfadenopatie hilară se numește complex Ranke.

Pe lângă transportul microorganismelor către hil și mediastin, macrofagele infectate pot avea acces la canalul toracic , pot pătrunde în fluxul sanguin și se pot răspândi în tot corpul. *M. tuberculosis crește cel* mai bine în regiunile cu presiune ridicată a oxigenului, inclusiv rinichii, epifizele oaselor lungi și corpurile vertebrale . Cel mai frecvent infectează apexurile pulmonare , regiunile cu cel mai mare conținut de oxigen și flux limfatic redus .

Deși infecția este sub control , bacilii non-citoplasmatici sunt de obicei eradicați complet. Microorganismele pot supraviețui timp de decenii , fiind supravegheate de răspunsul imun al gazdei . Însă orice boală care suprimă imunitatea mediată celular poate determina proliferarea *M. tuberculosis și producerea* unei tuberculoze secundare simptomatice .

TUBERCULOZĂ MILIARĂ

La unele persoane, expunerea inițială la *M. tuberculosis nu induce* imunitate mediată celular *sau* răspunsul imun nu este suficient de robust pentru a controla infecția . În aceste condiții, micobacteriile continuă să se înmulțească și să se răspândească , provocând tuberculoză miliară. Pacienții foarte tineri sau foarte vârstnici prezintă un risc crescut de a dezvolta boală diseminată.

PUNCTE CHEIE

Despre tuberculoza miliară

1. Boala se dezvoltă la persoanele foarte tinere, la cele foarte vârstnice și la pacienții infectați cu HIV.
2. De asemenea, este asociat cu alcoolismul, malignitatea, bolile țesutului conjunctiv, insuficiența renală și sarcina.
3. La copii, se manifestă cu febră mare, transpirații nocturne , pierdere în greutate, hepatosplenomegalie și limfadenopatie.
4. Adulții prezintă de obicei febră ușoară până la moderată, transpirații nocturne, anorexie, slăbiciune și pierdere în greutate.
5. Căutați tuberculi coroidieni în fundus (prezenți în până la 50% din cazuri).
6. Provoacă o reacție leucemoidă, anemie, hiponatremie și teste funcționale hepatice anormale. De asemenea, poate provoca insuficiență suprarenală.
7. Model interstițial micronodular pe radiografiile toracice; poate fi negativ la vârstnici și la pacienții infectați cu HIV.
8. Probele de sânge, biopsia transbronșică, probele de măduvă spinării și biopsia hepatică pot produce culturi pozitive.
9. Se va administra tratament precoce în toate cazurile suspectate, utilizând izoniazidă, rifampicină, etambutol și pirazinamidă.

minat, pe lângă pacienții care primesc imunosupresoare sau cei care suferă de infecție cu HIV .

Intrare

Bolile asociate cu tuberculoza miliară includ alcoolismul, malignitatea, bolile țesutului conjunctiv, insuficiența renală și sarcina. Cu toate acestea , trebuie subliniat faptul că absența unei boli nu exclude posibilitatea tuberculozei miliare .

Copiii se prezintă de obicei la medic cu febră mare , transpirații nocturne, pierdere în greutate , hepatosplenomegalie și limfadenopatie . Cu toate acestea , la adulți, în special la vârstnici, manifestările clinice pot fi subtile. Pacienții au adesea plângeri nespecifice de febră , stare generală de rău, anorexie, slăbiciune și pierdere în greutate . Transpirațiile nocturne sunt, de asemenea, frecvente .

Examenul fizic evidențiază de obicei un pacient cu o boală cronică , fără constatări specifice . Limfadenopatia poate fi detectată la unii pacienți . La toți pacienții , examenul oftalmoscopic trebuie efectuat cu atenție după dilatarea pupilară și poate evidenția tuberculi coroidieni . până la 50% din cazuri. Frecvent, diagnosticul este omis .

Numărul periferic *de* leucocite este de obicei normal; cu toate acestea, unii pacienți dezvoltă un număr excesiv de mare de leucocite (30.000 până la 40.000/mm3), numită și „ reacție leucemoidă ", care poate

Poate fi confundată cu leucemia. Se poate dezvolta și pancitopenie . Anomaliile funcției hepatice sunt frecvente. La majoritatea pacienților se observă valori crescute ale fosfatazei alcaline și creșteri moderate ale valorilor transaminazelor . Sodiul din sânge poate fi scăzut ca urmare a insuficienței suprarenale (o complicație binecunoscută a tuberculozei miliare) sau Secreție inadecvată de hormon antidiuretic . Nivelurile de cortizol din sânge trebuie măsurate dimineața și seara pentru a exclude

insuficiența suprarenală. La aproape două treimi dintre pacienți, o radiografie toracică relevă noduli mici (cu diametrul de 0,05 până la 1 mm) care seamănă cu semințele de mei (baza termenului „ miliar ”) ; cu toate acestea , *o* radiografie *toracică* la pacienții vârstnici sau la cei cu HIV nu exclude acest diagnostic . La câțiva pacienți, se poate dezvolta SDRA , ducând la opacifierea completă a plămânilor.

Cheia diagnosticării miliarului tuberculos este un indice ridicat de suspiciune. Colorațiile de spută sunt pozitive doar la câțiva pacienți. Trebuie obținut un examen histopatologic (căutarea granuloamelor și a bacililor acido-alcoolici) .
rezistente) și culturi pe probe din chisturi limfatice mărite , biopsie hepatică și măduvă osoasă . Biopsia transbronșică poate stabili diagnosticul la mulți pacienți. Trebuie prelevate probe de sânge pentru cultură; la pacienții cu SIDA, culturile sunt de obicei pozitive. Dacă se observă simptome la nivelul SNC, trebuie efectuată și o puncție lombară , deși colorațiile rezultate sunt de obicei negative .

O întârziere a tratamentului poate avea consecințe fatale. Prin urmare, dacă tuberculoza miliară este o considerație majoră în - diagnosticul diferențial, terapia antituberculoasă empirică trebuie inițiată imediat ce se obțin probele pentru cultură. Schema terapeutică preferată este o combinație de patru medicamente , constând din izoniazidă (INH), rifampicină, pirazinamidă și etambutol. În general , febra dispare la pacienți în decurs de 7 până la 14 zile .

Reactivarea tuberculozei după boala primară apare la 10 până la 15% dintre pacienți. În jumătate din aceste cazuri, infecția se reactivează în decurs de doi ani de la expunere . În ultimele decenii , reactivarea a apărut mai frecvent la pacienții mai în vârstă, dar astăzi în Statele Unite, aproape toate cazurile secundare sunt raportate la adulții de vârstă mijlocie (30 până la 50 de ani). În cursul incipient al reactivării , pacienții sunt adesea asimptomatici , iar dovezile reactivării se găsesc doar pe radiografia toracică . Cu toate acestea , dacă infecția nu este detectată , simptomele se dezvoltă lent și se agravează pe parcursul a câteva luni.
Apariția treptată a simptomelor îi determină pe pacienți să amâne vizita la medic . Pacientul din acest caz
4.3 Pacientul prezintă simptomele tipice ale tuberculozei secundare: o tuse care se agravează progresiv, cu producție de spută, febră ușoară, transpirații nocturne, oboseală și pierdere în greutate . Simptomele care sugerează o boală mai avansată - includ hemoptizia (indicând eroziunea unei cavități tuberculoase într-o arteriolă) și durerea pleuritică .

în torace (sugerând afectare pleurală și probabilă efuziune pleurală tuberculoasă) .

Adesea, examenul fizic nu relevă nimic, așa cum s-a observat în cazul 4.3. În ciuda prezenței unei boli pulmonare extinse, auscultația poate fi normală. Se pot auzi crepitări ușoare la apice după o tuse scurtă și o inspirație rapidă sau după o expirație completă urmată de o tuse și o inspirație rapidă (crepitări posttuse) .

Ceea ce distinge boala pulmonară secundară este prezența leziunilor cavitare apicale la radiografia toracică. Leziunile se dezvoltă de obicei în segmentele posterioare ale lobilor superiori , imediat sub claviculă . Mai rar, se observă infiltrate la nivelul apexului .
a lobului inferior (de obicei ascuns de umbra inimii) . Pe lângă radiografiile toracice postero-anterioare și laterale de rutină , se efectuează de obicei o imagine lordotică apicală

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tuberculoza secundară

1. Reactivarea apare la 10 până la 15% dintre pacienți , jumătate dintre aceștia în decurs de 2 ani de la boala primară.
2. Reactivarea este mai frecventă la bărbații cu vârsta cuprinsă între 30 și 50 de ani.
3. Infecția apicală este mai frecventă. Conținutul ridicat de oxigen și fluxul limfatic redus favorizează supraviețuirea *M. tuberculosis* în această regiune.
4. Simptomele progresează lent pe parcursul a câteva luni; tuse agravată cu producere de spută, febră ușoară, transpirații nocturne, oboseală și pierdere în greutate.
5. Hemoptizia sau durerea pleuritică indică o boală gravă.
6. Examenul fizic produce de obicei constatări minime; se pot auzi trosnituri după tuse.
7. Radiografia toracică arată cavități apicale (fără lichid); este adesea utilă solicitarea unei tomografii computerizate lordotice apicale.
8. Boala cavitară este extrem de infecțioasă; cariile conțin între 10^{9} și 10^{10} Microorganisme. Toți pacienții trebuie izolați. În infecția cu HIV, radiografia toracică adesea nu evidențiază carii. Toate pneumoniile la pacienții cu SIDA sunt considerate a implica tuberculoză până la proba contrarie. O tomografie computerizată toracică este utilă pentru vizualizarea leziunilor apicale din lobul superior . O tomografie computerizată toracică poate fi utilă pentru evaluarea extinderii bolii și definirea dimensiunii cavităților . Spre deosebire de abcesele pulmonare convenționale, cavitățile tuberculoase rareori au niveluri de aer. La pacienții cu SIDA, infiltratele pot fi în orice regiune a plămânului și este posibil să nu creeze carii. Prin urmare, orice pacient infectat cu HIV cu un nou infiltrat pulmonar trebuie considerat a avea tuberculoză până la proba contrarie. De fapt, în anumite circumstanțe, pacienții infectați cu HIV și tuberculoză respiratorie activă pot avea o RXT negativă .

Persoanele cu carii sunt extrem de contagioase. Cariile pot conține între 10^{9} și 10^{10} Microorganisme . Pacienții trebuie plasați în izolare respiratorie în timp ce se obțin frotiuri de BAAR și culturi de spută . Numărul de microorganisme observate în frotiu se corelează direct cu infecțiozitatea (adică, cu cât este mai mare numărul de microorganisme per câmp microscopic , cu atât

este mai mare
infecțiozitatea) .
probabilitatea răspândirii bolii) .

Diagnostic

Testul clasic pentru diagnosticarea tuberculozei pulmonare este colorația acido-rezistentă Ziehl-Neelsen a sputei . Probele de spută de dimineață tind să aibă cel mai mare interval de colorare . O singură colorare negativă nu ar trebui să ofere medicului un fals sentiment de certitudine. Se recomandă trei colorații de spută deoarece, în boala cavitară, eliberarea de picături este mai frecventă.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul de tuberculoză

1. Colorația acid-rezistentă Ziehl-Neelsen poate detecta 10^4 microorganisme pe milimetru, cu o sensibilitate de 60%.
2. Eliberarea bacililor acido-rezistenți din leziunile cavității este intermitentă. Pentru a asigura o eficacitate ridicată, sunt necesare trei colorații negative.
3. Cultura rămâne testul cel mai sensibil și specific .
   a) *Mycobacterium tuberculosis* crește cu o rată de 1/20a comparativ cu bacteriile convenționale.
   b) Tehnicile automate pot detecta bacteriile în 9 până la 16 zile.
   c) Creșterea într-un mediu convențional Lowens Tein-Jensen durează între 3 și 6 săptămâni.
4. Reacția în lanț a polimerazei este disponibilă , dar trebuie efectuată numai în laboratoare cu experiență.

Riscul de infecție este intermitent. Numai după trei pete negative, pacientul trebuie declarat cu risc de răspândire a infecției . Petele negative nu ar trebui
exclude definitiv tuberculoza.

Pentru ca rezultatul să fie pozitiv, pata de spută trebuie să conțină-
^{4} microorganisme pe milimetru . O pată de
Colorația cu fluorocrom utilizând auramină-rodamină este mai sensibilă și permite examinarea sputei la măriri mai mici (20x sau 40x) în comparație cu colorațiile convenționale cu AFB , care trebuie examinate la mărire mare (100x). Colorația sputei are o sensibilitate de doar 60% în comparație cu cultura sputei. PCR poate detecta eficient doar 10 microorganisme într-o probă clinică . Sunt disponibile comercial două teste : unul care utilizează ARN micobacterian ca șablon, iar celălalt care utilizează ADN micobacterian. Sensibilitatea și specificitatea sunt mai mari de 95% pentru colorările pozitive, iar specificitatea pentru colorările negative este ridicată. Rezultatele fals negative și fals pozitive sunt frecvente în laboratoarele mai puțin experimentate, iar experimentele de amplificare a acidului nucleic sunt recomandate doar ca o completare a metodelor tradiționale . La pacienții care urmează terapie antituberculoasă , PCR nu poate diferenția între microorganismele moarte și cele în creștere activă .
ȘI
Cultura rămâne cea mai precisă metodă de diagnosticare a M. tuberculosis . *La pacienții* care nu pot produce spută, aspirarea conținutului gastric dimineața , înainte ca pacientul să se dea jos din pat, este utilă pentru obținerea de probe pentru cultură. La pacienții cu suspiciune de boală diseminată, trebuie colectate probe de sânge în care toate celulele sunt lizate pentru a elibera micobacterii intracelulare. Bacteriile cresc cu o rată de aproximativ 1/20 din cea a bacteriilor convenționale și au nevoie de 3 până la 6 săptămâni pentru a crește pe mediu Lowenstein-Jensen. Micobacteriile vii pot fi detectate mai rapid în sânge , spută, lichid pleural sau LCR utilizând sistemul de cultură radiometric sau fluorometric de la Bactec, care este conceput pentru a detecta metabolismul micobacterian în 9 până la 16 zile . Sensibilitățile la medicamente POT fi , de asemenea , măsurate în mod fiabil cu această metodă .

Tratament

Principalele strategii de tratare a micobacteriilor diferă oarecum de cele utilizate în cazul bacteriilor.
convențional. Deoarece micobacteriile sunt intracelulare și cresc foarte lent și deoarece este dificil să se omoare microorganismele tuberculoase latente care sunt
leziuni cavitare necrotice , terapia antituberculoasă trebuie prelungită timp de luni de zile.

Pe de altă parte, deoarece numărul de microorganisme micobacteriene din gazdă este de obicei ridicat, potențialul de selectare a micobacteriilor rezistente este ridicat. Pentru a reduce acest risc, se recomandă tratamentul cu două sau mai multe medicamente antimicobacteriene . De obicei , unul din $^{10^6}$

Tabelul 4.4. Toxicitatea medicamentelor antituberculoase

Simptomul clinic	Antibiotic
	SAU YO ” g 5 „.1««1« ■5 •§§SS§.=§3 'N *ES S "©2Ë§ § 121èI33 2§ S SMÓQ&S
Erupție alergică a pielii	
Febră	
Fotosensibilitate	
Anafilaxie	
Diaree *(Clostridium difficile)*	
Intoleranță gastrointestinală	
Schimbări de comportament	
Neuropatie	
Probleme de auz sau de echilibru	
Probleme vizuale	
Convulsii	
Probleme musculo-scheletice	
Urina și lacrimile portocalii	
Teste de laborator:	
Hiperuricemie	
Creatinină	
Citopenii	
Eozinofilie	
AST/ALT	
Bilirubina t	
Glucoză t sau j.	
interval QT prelungit	
Interacțiuni medicamentoase	

Negru = efect secundar major; gri închis = efect secundar mai puțin frecvent; gri deschis = efect secundar mai puțin frecvent; alb = neraportat sau foarte rar; t = creștere; AST/ALT = aspartat aminotransferază/alanin transaminază.

Microorganismele sunt rezistente la 1NH . Leziunile cavitare conțin frecvent între 10 $^{și\ 9}$ și 10 ^{10} microorganisme, ceea ce asigură supraviețuirea și replicarea microorganismelor rezistente . Administrarea a două medicamente reduce probabilitatea selectării microorganismelor rezistente, deoarece doar 1 din $^{10^{12}}$ ($^{10^6}$ x 10^6) ar fi de așteptat să fie rezistent la ambii agenți antimicrobieni.

Există, de asemenea, o a treia considerație privind M. *tuberculosis* multirezistent la medicamente *(* MDR- IB) . Aceste micobacterii sunt rezistente la izoniazidă și rifampicină și trebuie tratate cu trei sau mai mulți agenți antimicobacterieni diferiți . La începutul anilor 1990 , în Statele Unite, MDR-TB era o preocupare majoră ; cu toate acestea, datorită măsurilor îmbunătățite de control al infecțiilor, utilizării schemelor terapeutice cu patru medicamente și terapiei sub observație directă, incidența MDR-TB a fost redusă la mai puțin de 2%, iar rezistența la 1NH singură este de aproape 8%.

Tabelul 4.5. Medicamente antituberculoase: timp de înjumătățire, doză, doză renală și cost

Agent antituberculos	Viața medie (h)	Doza	Doza pentru eliminarea redusă a creatininei (ml/min)	Costul
Linia frontului				
Izoniazidă	0,5 până la 4	300 mg po sau intramuscular la fiecare 24 de ore	Nu este necesară nicio modificare	$ $
Rifampicină	devreme 2 întârziați	600 mg PO c/24 h	Nu este necesară nicio modificare	$
Pirazinamidă	10 până la 16	15 până la 30 mg/kg administrat oral la fiecare 24		
Etambutol	3 din 4	15 până la 25 mg/kg PO c/24 h	50 până la 80: 15 mg/kg c/24 h 10 până la 50: 15 mg/kg c/24 până la 36 h <10: 15 mg/kg c/48	$
Streptomicină	2 din 5	1 până la 2 g intramuscular sau intravenos la fiecare 24 de ore	50 până la 80: 15 mg/kg c/24 până la 48 h 10 până la 50: 15 mg/kg c/72	$
A doua linie				
Ciprofloxacină	4	750 mg PO c/12 h	10 până la 50: la fiecare 18 ore / <10: la fiecare 24 de ore	$$$
Amikacină	2	7 până la 10 mg/kg intramuscular sau intravenos la fiecare 24 de ore (nu	Doza renală bazată pe nivelurile sanguine	$$
Capreomicină	4 până la 6	1 g intramuscular la fiecare 24 de ore	10 până la 50: 7,5 mg/kg la fiecare 24 până la 48 de ore <10: 4? 4? 4?	4? 4? 4? $$$$$
Cicloserină	8 până la 12	250 până la 500 mg PO la fiecare 12 ore	10 până la 50: 250 până la 500 mg la fiecare 24 de ore	$$$$
Acid para-aminosalicilic	2	10 până la 12 g PO la fiecare 24 de ore	Obținut de la *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din SUA*	
Etionamidă	4	0,5 până la 1 g PO la fiecare 24 de ore în 1 până la 3 doze	<10: 5 mg/kg la fiecare 48 de ore	$$ către $$$

▪ Costul în dolari al unui curs de 10 zile: $ = 10 până la 50; $$ = 51 până la 100; $$$ = 101 până la 140; $$$$ = 141 până la 180; $$$$$ ≥ 180.

Tabelul 4.6. Curs tipic de terapie sub observație directă pentru tuberculoză

Timp	Regimul de frecvență
Săptămânile 1 până la 2	Izoniazidă 300 mg o dată pe zi Rifampicină 600 mg Pirazinamidă 1,5 g (<50 kg), 2 g (51 până la 74 kg), 2,5 g (>74 kg) Streptomicină 750 mg (<50 kg) sau 1 g (>50 kg)
Săptămânile 3 până la 8	Izoniazidă 15 mg/kg de două ori pe zi Rifampicină 600 mg Pirazinamidă 3 g (<50 kg), 3,5 g (51 până la 74 kg), 4,0 g (>74 kg) Streptomicină 1 g (<50 kg), 1,25 g (51 până la 74 kg), 1,5 g (>74 kg)
Săptămânile 9-26	Izoniazidă 15 mg/kg de două ori pe zi Rifampicină 600 mg

Rezistența este clasificată ca secundară sau primară . Rezistența primară este definită ca o infecție cu o pată rezistentă la un pacient care a primit medicamente antituberculoase. Când un

Dacă un pacient care a fost tratat anterior pentru tuberculoză sensibilă la medicamente dezvoltă o tulpină rezistentă de tuberculoză, se spune că infecția este rezistentă secundar . - Rezistența secundară este o problemă majoră în rândul persoanelor fără adăpost, al consumatorilor de droguri ilicite și al pacienților cu SIDA.

În afara Statelor Unite, procentele de tulpini rezistente la tuberculoză multidrog-rezistent (MDR-TB) și INH variază foarte mult . Frecvența medie a rezistenței primare la INH la nivel mondial este estimată la 7,3 %, cu niveluri mai ridicate în Asia, Africa și America Latină și niveluri mai scăzute în Europa și Oceania . Incidența globală a MDR-TB este de 1,4%; cu toate acestea, rate MDR-TB de până la 14% au fost raportate în țările în care programele de control al tuberculozei s-au deteriorat (Letonia, Coreea de Sud și Rusia, de exemplu). Tuberculoza extensiv rezistentă la medicamente (XDR-TB) a fost raportată recent în Africa de Sud . XDR-TB nu răspunde la aproape toate medicamentele . Mortalitatea poate depăși 90%.

Mai mulți agenți antituberculozici au fost clasificați în medicamente de primă linie și de a doua linie .

PUNCTE CHEIE

Despre terapia antituberculoasă

1. Se recomandă un regim terapeutic cu patru medicamente (în funcție de testele de sensibilitate).

a) Din fiecare 10 microorganisme , unul este rezistent în mod natural la un medicament.
b) Leziunile cavitare conțin între 10^{9} și 10^{9} microorganisme .
c) Sunt necesare minimum două medicamente eficiente - pentru a evita rezistența ($10^{6} \times 10^{6} = 10^{6}$).
d) Rezistența primară la izoniazidă este frecventă; pentru a evita în mod fiabil rezistența, se tratează cu INH, rifampicină, pirazinamidă și etambutol (în funcție de sensibilități).

2. Rezistența la INH este de 8% în Statele Unite și de 7,3% la nivel global. Este mai mare în Asia, Africa și America Latină.

3. Rezistența multidrog este sub 2% în Statele Unite, dar ajunge până la 14% în unele părți ale Europei de Est.

4. Rezistența secundară apare la pacienții care nu își iau medicamentele în mod fiabil.

5. Terapia direct observată (DOT) nu este recomandată la pacienții nesiguri și la pacienții cu tulpini rezistente la INH sau rifampicină.

Medicamentele de primă linie includ INH, rifampicina, pirazinamida, streptomicina și etambutolul. Acești agenți sunt mai eficienți și mai puțin toxici decât medicamentele de a doua linie . Cu excepția etambutolului , agenții de primă linie sunt , de asemenea, bactericizi. Ori de câte ori este posibil, medicamentele de primă linie ar trebui utilizate pentru a trata M. *tuberculosis* . *Tabelele* 4.4 și 4.5 rezumă toxicitățile și dozele recomandate pentru fiecare dintre acești agenți.

Tratamentul recomandat pentru suspiciunea de tuberculoză pulmonară sensibilă la medicamente (în funcție de testele de sensibilitate) este un regim cu patru medicamente: izina -9 (INH), rifampicină, pirazinamidă și fie etambutol, fie streptomicină. Acest regim este recomandat timp de două luni, urmat de INH, rifampicină și pirazinamidă timp de patru luni. Dacă se suspectează tuberculoză multirezistentă la medicamente (TB-MDR), trebuie efectuate teste ample de sensibilitate și trebuie solicitat sfatul unui specialist pentru a concepe un regim adecvat . Tratamentul trebuie să constea din cel puțin trei medicamente la care organismul s-a dovedit a fi sensibil . Fluorochinolonele combinate cu aminoglicozide sunt foarte utile pentru tratarea TB-MDR.

La pacienții care nu sunt fiabili, trebuie instituită terapia direct observată (DOT). Aderența slabă crește riscul de tuberculoză multidrog-rezistentă (MDR-TB) secundară , iar inițierea DOT la acești pacienți minimizează apariția rezistenței. DOT este recomandat tuturor pacienților cu organisme rezistente la INH sau rifampicină . Un regim DOT general acceptat este descris în Tabelul 4.6.

Prevenirea

Tuberculoza se transmite doar de la persoană la persoană. Identificarea și prevenirea dezvoltării bolii active la persoanele care au fost expuse la tuberculoză reprezintă un obiectiv major de sănătate publică . Un test cu derivat proteic purificat (PPD) este un test cutanat foarte util care evaluează expunerea la tuberculoză. Testul este produs prin medicație dintr-un precipitat acid al proteinelor din Mycobacterium tuberculosis (bacilul Koch) , iar doza unitară de 5-tuberculină a fost standardizată . Se administrează sub formă de injecție subcutanată de 0,1 ml pe fața în decubit dorsal a antebrațului. Injecțiile mai profunde sunt ineficiente deoarece proteinele tuberculoase pot fi spălate de fluxul sanguin , producând un rezultat fals negativ .

Injecția ar trebui să producă o leziune discretă, palidă , ridicată . Testul se citește la 48 până la 72 de ore după injecție ; cu toate acestea, reacția persistă de obicei timp de o săptămână. Se măsoară diametrul indurației , iar un diametru mai mare de 10 mm este definit ca pozitiv. Un test pozitiv indică un risc ridicat de a contracta tuberculoză. Dintre cei cu o reacție PPD de 10 mm în diametru , 90% sunt infectați cu tuberculoză. Dacă reacția măsoară mai mult de 15 mm, 100% sunt infectați . Un diametru de 15 mm este definit ca o reacție pozitivă la indivizi.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește testarea și profilaxia tuberculozei

1. Testul derivatului proteic purificat (PPD) este standardizat cu atenție, iar inducția la 48 de ore este considerată pozitivă dacă

a) este mai mare de 5 mm la persoanele HIV-pozitive sau la cele cu deficiențe imune sau care au fost expuse recent acasă;
b) este mai mare de 10 mm la persoanele cu risc general de expunere și
c) Este mai mare de 15 mm la persoanele fără factori de risc.

2. Un rezultat pozitiv indică o expunere la un moment dat în trecut; o conversie negativă în pozitivă indică o expunere în perioada dintre teste.

3. Profilaxie cu izoniazidă (300 mg/zi timp de 6 luni) dacă

a) Există conversie în ultimii doi ani și dacă există o radiografie toracică (CXR) negativă.
b) Există un PPD pozitiv și o RXR negativă (recomandare a *Centrelor pentru Controlul și Prevenirea Bolilor).*
c) Există o radiografie toracică anormală, iar trei frotiuri de spută efectuate ulterior pentru bacili acido-rezistenzi sunt negative.

4. Dacă persoana care primește profilaxie are peste 35 de ani, este consumatoare de alcool sau alte medicamente hepatotoxice, este însărcinată sau este HIV pozitivă, riscul de hepatită INH necesită monitorizarea enzimelor hepatice timp de o lună.

fără factori de risc pentru tuberculoză. La persoanele care au imunodeficiențe (HIV pozitivi, pacienți cu transplant de organe care primesc mai mult de 15 mg de prednison zilnic) sau care au avut contact recent la domiciliu cu un pacient cu tuberculoză activă, dacă este mai mare de 5 mm, se consideră o reacție pozitivă .

Un test pozitiv indică doar faptul că, la un moment dat în trecut, persoana a fost expusă la tuberculoză activă ; cu toate acestea, această constatare nu indică o boală activă. O schimbare de la negativ la pozitiv la o persoană TESTATĂ anual indică expunerea la tuberculoză în intervalul dintre teste. Testele cutanate la tuberculină sunt utile la persoanele sănătoase, dar nu sunt fiabile pentru determinarea expunerii la pacienții HIV -pozitivi cu număr scăzut de CD4 , la cei care primesc imunosupresoare sau la cei cu malnutriție severă .

Persoanele cu un test PPD pozitiv trebuie să fie supuse unui test CRX , iar dacă se observă leziuni pulmonare, trebuie obținute trei probe de spută pentru cultură și citologie . Profilaxia trebuie administrată numai dacă probele de spută au un rezultat negativ pentru tuberculoză. Deoarece riscul de a dezvolta boala activă este cel mai mare în decurs de 2 ani de la expunere , toate persoanele care trec de la negativ la pozitiv la test în decurs de 2 ani ar trebui să primească profilaxie cu INH . Terapia preventivă este , de asemenea, justificată atunci când un test pozitiv este asociat cu alți factori de risc specifici (infecție cu HIV , expunere recentă la tuberculoză, test CRX anormal , abuz de droguri intravenoase și anumite boli concomitente) . La alte persoane cu un PPD pozitiv , riscul de hepatotoxicitate a INH trebuie evaluat în raport cu probabilitatea de a preveni dezvoltarea bolii active .

Centrele pentru Controlul *și Prevenirea Bolilor din SUA* recomandă ca toate persoanele cu un test PPD pozitiv să primească profilaxie. Cu toate acestea, la persoanele cu vârsta de 35 de ani sau peste, riscul de hepatotoxicitate poate depăși beneficiul profilaxiei cu INH. Enzimele hepatice trebuie monitorizate la intervale regulate . lunară este recomandată pacienților HIV- pozitivi, femeilor însărcinate, pacienților cu boli hepatice și celor care primesc alte medicamente potențial hepatotoxice sau care consumă alcool zilnic. Profilaxia trebuie întreruptă dacă nivelurile transaminazelor depășesc de 3 ori sau mai mult limita superioară a normalului, pe lângă simptomele compatibile cu hepatita.

Regimul profilactic recomandat este de 300 mg de INH zilnic, timp de 6 luni. Pentru pacienții infectați cu

Micobacterii atipice

Micobacteriile atipice se găsesc în tot mediul înconjurător , în sol și apă. Aceste microorganisme au o virulență scăzută și, de obicei, nu provoacă boli pulmonare la persoanele sănătoase. La pacienții cu boli pulmonare preexistente, aceste microorganisme pot fi inhalate și pot provoca o infecție pulmonară .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește infecția pulmonară cauzată de micobacterii atipice

1. Micobacteriile atipice se găsesc în sol și apă.
2. Acestea infectează bărbații de peste 50 de ani, care sunt și alcoolici, fumători cu boli pulmonare cronice.
3. Infectează femeile cu vârsta peste 60 de ani, fără nicio altă afecțiune medicală aparentă. Se prezintă ca o boală a lobului medial sau lingular drept.
4. *M. avium* este cel mai frecvent agent patogen; *M. kansasii, M. fortuitum* și *M. abscessus* sunt mai puțin frecvente.
5. Managementul este complicat și necesită un pneumolog sau un specialist în boli infecțioase.

Mycobacterium avium este cea mai frecventă dintre bacteriile atipice care infectează plămânul . Cea mai frecventă manifestare a acestei boli este de obicei o leziune cavitară în lobul superior . Cavitățile tind să fie mai mici și să aibă pereți mai subțiri decât cele ale *Mycobacterium tuberculosis .* Infecția pulmonară cu complexul *M. avium* este observată în principal la bărbații care fumează la începutul anilor '50 și abuzează de alcool. Infecția pulmonară este observată și la femeile cu vârsta de 60 de ani sau peste , fără boli aparente, afectând de obicei lobul mijlociu drept sau lingula .

M. kansasii, M. *fortuitum și M. abscessus pot infecta,* de asemenea *,* plămânii, provocând boală cavitară cronică . Deoarece aceste microorganisme se găsesc în tot mediul înconjurător și pot coloniza, precum și infecta , pacienții cu boală pulmonară cronică , au fost stabilite criterii elaborate pentru a

diferența colonizarea de infecție . Terapia pentru infecția micobacteriană atipică trebuie să fie prelungită și se bazează pe teste de sensibilitate . Aceste microorganisme răspund adesea slab la terapie , iar rezecția plămânului infectat poate fi necesară pentru vindecare. Tratamentul acestor pacienți este complex și necesită supravegherea unui specialist cu experiență în pneumologie sau boli infecțioase .

Pneumonii fungice

Cele mai frecvente forme de pneumonie fungică la gazda normală sunt histoplasmoza și coccidioidomicoza. La gazda imunocompromisă, Cryptococcus *și Aspergillus pot* provoca, de asemenea, pneumonie (vezi Capitolul 15) .

HISTOPLASMOZA

Epidemiologie. *Histoplasma capsulatum* este una dintre cele mai frecvente cauze ale pneumoniei cronice în Midwestul și sud - estul Statelor Unite . Acest microorganism supraviețuiește în solul umed din climatele temperate și este cel mai frecvent raportat în văile râurilor Ohio și Mississippi . Dezvoltarea histoplasmozei este de obicei asociată cu săparea sau construirea pe sol contaminat cu *H. capsulatum* . Infecția este raportată și la oameni .

Cei care studiază peșterile contractează infecția prin guano de lilieci sau prin albiile uscate ale lacurilor care conțin concentrații mari de particule infecțioase . Expunerea la particule infecțioase poate apărea și după renovarea clădirilor vechi care au fost locuite de păsări sau lilieci .

Patogeneză. *H. capsulatum* este o ciupercă și există sub două forme: micelii sau drojdie. În solul umed din climatele temperate, microorganismul există în forma sa micelială sub formă de macroconidii (8 până la 15 µm) și microconidii (2 până la 5 µm). Când sunt manipulate în sol infectat, acestea din urmă plutesc în aer și pot fi inhalate în plămâni . Odată ajunse în plămâni , microconidiile sunt...

Ingerați de macrofagele alveolare și neutrofile, în mediul intracelular al acestor fagocite, miceliile se transformă în celule fungice rotunde , încapsulate . În timpul acestei transformări , acestea sunt suprareglate .

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia și patogeneza histoplasmozei

1. Se găsește în principal în Midwestul și sud-estul Statelor Unite.
2. Crește în soluri umede în zonele temperate, în special în Ohio și în văile râului Mississippi.
3. Se găsește în peșteri și clădiri vechi; guano de lilieci este o sursă concentrată.
4. Miceliile se formează în sol, sub formă de macro- și microconidii . Acestea din urmă se aerosolizează ușor.
5. Microconidiile inhalate și ingerate de macrofage și neutrofile sunt transformate în forme fungice și reglează în sus multe gene, inclusiv o genă pentru legarea calciului.
6. Formele fungice sunt transportate la ganglionii hilari, unde este indusă imunitatea mediată celular.

mai multe gene, inclusiv una care crește producția unei proteine care leagă calciul, importantă pentru obținerea calciului (un ion esențial pentru supraviețuirea fungilor) din mediul intracelular. Expresia acestei proteine care leagă calciul ar putea explica frecventa întâlnire a calcificărilor în țesuturile infectate.

Similar cu ceea ce se observă în tuberculoză, macrofagele infectate transportă formele fungice către chisturile limfatice hilare, unde antigenele Histoplasma sunt prezentate celulelor T. Câteva săptămâni mai *târziu* , se dezvoltă imunitatea *mediată* celular , iar celulele T CD4 activează macrofagele pentru a produce produse fungicide .

Manifestări clinice. La peste 90 % dintre pacienți , infecția este controlată . La mulți pacienți, expunerea primară este asimptomatică sau are ca rezultat o afecțiune ușoară, asemănătoare gripei. Persoanele foarte tinere , vârstnicii și pacienții cu sistem imunitar slăbit sunt mai predispuși la dezvoltarea bolii active . Simptomele apar de obicei în decurs de 14 zile de la expunere și pot include febră mare , dureri de cap , tuse seacă, senzație de oboseală la percuție și dureri toracice nonpleuritice . Se consideră că acest tip de durere toracică este rezultatul măririi ganglionilor limfatici mediastinali . La alți pacienți, durerea toracică poate fi mai acută și se agravează de obicei în poziție culcată, reflectând dezvoltarea pericarditei (observată în aproape 6% din cazuri).

se observă infiltrate neuniforme , care ulterior se calcifică, producând un *aspect* de calotă .

Histoplasmoza vindecată este, de asemenea, cea mai frecventă cauză a leziunilor calcificate la nivelul ficatului și splinei. În boala acută, limfadenopatia mediastinală poate fi proeminentă și poate semăna cu un limfom sau o tumoră .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice ale histoplasmozei

1. apare o boală scurtă, autolimitată, asemănătoare unei răceli , sau persoana rămâne asimptomatică.
2. Boala se poate dezvolta la vârstnici, la tineri sau la persoane cu deficiențe imunitare.
3. La paisprezece zile după expunere, individul poate avea
   a) febră mare, dureri de cap, tuse seacă și senzație de matitate a sunetului, durere toracică non-pleuritică.
   b) o radiografie toracică cu infiltrate asemănătoare unor pete care ulterior devin calcificări „în formă de calotă"
   c) limfadenopatie mediastinală care poate semăna cu limfomul sau sarcoidoza.
   d) fibroză mediastinală progresivă (o complicație rară).
4. Boala cavitară este similară clinic, iar bărbații peste 50 de ani cu boală pulmonară obstructivă cronică prezintă un risc mai mare.
5. Boala diseminată apare în 10% din cazurile de boală primară simptomatică.
   a) Există probabilitatea diseminării la persoanele foarte în vârstă, foarte tinere sau cu deficiențe imune (datorate SIDA sau transplantului).
   b) Meningita se poate dezvolta cu limfocitoză și glicemie scăzută.
   c) Există un model reticulonodular în RXT în aproape toate cazurile, dar RXT este normală într-o treime .

Expunerea la un șantier de excavare a solului este foarte importantă pentru a încerca să se diferențieze între aceste multiple posibilități . Ocazional , ganglionii mediastinali cresc masiv în dimensiune , atingând diametre de 8 până la 10 cm. Fibroza mediastinală severă este mai puțin frecventă , dar poate duce la impactarea și obstrucția venei cave superioare, a bronhiilor și a esofagului .

Histoplasmoza cavitară cronică se dezvoltă la aproximativ 8% dintre pacienți. Această complicație este cel mai frecventă la bărbații cu vârsta peste 50 de ani cu boală pulmonară obstructivă cronică . Simptomele și constatările RXT asociate cu histoplasmoza pulmonară cronică sunt imposibil de distins de tuberculoza cavitară . De fapt, în trecut, pacienții din Midwestul și sud-estul Statelor Unite cu histoplasmoză pulmonară cronică erau frecvent diagnosticați greșit cu tuberculoză pulmonară și internați în mod eronat în sanatorii de tuberculoză. Rezoluția spontană a bolii cavitare are loc în 10 % până la 60% din cazuri.

Histoplasmoza diseminată progresivă apare în aproape 10% din infecțiile primare simptomatice . Diseminarea progresivă se dezvoltă și în cazul
Reactivarea unei boli vechi este cea mai probabilă cale de răspândire a bolii la persoanele imunocompromise . Debutul simptomelor este de obicei brusc. Febra și starea de rău sunt urmate de tuse seacă, pierdere în greutate și diaree. Se dezvoltă de obicei hepatosplenomegalie, iar limfadenopatia poate fi prezentă. Anemia, trombocitopenia și leucopenia sunt observate la o proporție mare de pacienți . Se poate dezvolta meningită , rezultând limfocitoză și niveluri scăzute de glucoză în lichidul cefalorahidian . O radiografie de torace poate prezenta un model reticulonodular sau opacități nodulare dispersate; cu toate acestea, radiografia de torace este normală în aproape o treime din cazuri . Mortalitatea este ridicată dacă tratamentul nu este inițiat .

Diagnostic. *H. capsulatum* poate fi ușor cultivat din probe de țesut și fluide corporale folosind un mediu de perfuzie creier-inimă care conține antibiotice și cicloheximidă (care inhibă creșterea ciupercilor saprofite). Creșterea micelială este de obicei detectabilă în decurs de 7 zile și confirmată prin scanare ADN . Laboratorul de microbiologie trebuie notificat .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul de histoplasmoză

1. Cultura sputei este de obicei pozitivă.
   a) Necesită un mediu selectiv (perfuzie creier-cord cu antibiotice și cicloheximidă).
   b) Nu este o metodă de rutină; trebuie notificat microbiologul clinician.
   c) Bronhoscopia îmbunătățește raza de acțiune (90% la pacienții cu HIV).
2. Măduva osoasă este pozitivă în 50% din cazuri.
3. Metoda de liză-centrifugare este pozitivă în până la 50% din probele de sânge.
4. Testul pentru polizaharidele urinare și antigenul sanguin este cel mai sensibil; este pozitiv pentru
   a) 90% în cazul bolilor diseminate,
   b) 40% în boala cavitară și
   c) 20% în cazul bolilor pulmonare.
5. Metoda poate fi utilizată și pentru testarea lichidului de lavaj bronhoscopic.
6. Histopatologia evidențiază granuloame cazeizante sau necazeizante. Colorația cu argint este cea mai bună pentru identificarea formelor fungice. Colorația cu hematoxilină și eozină nu este utilă; colorația periodică cu acid Schiff poate ajuta la identificare.
7. Testul antigenului urinar este pozitiv în 90% din cazurile de histoplasmoză diseminată.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul histoplasmozei

1. Itraconazolul este agentul oral de elecție. Recomandat pentru
   a) boală pulmonară acută care nu se ameliorează în 7 zile.
   b) afectare mediastinală extinsă.
   c) boală cariată progresivă.

2. Amfotericina B este utilizată în cele mai severe cazuri. Recomandată pentru
   a) boală pulmonară primară atunci când pacientul nu poate lua medicamente orale.
   b) boală cavitară care nu se ameliorează cu itraconazol.
   c) boală diseminată progresivă.

dovezi clinice privind posibilitatea ca *H. capsulatum* să fie posibilul agent patogen , deoarece metodele de cultură necesare nu sunt utilizate în probele de rutină.

O singură cultură de spută are o rată de detecție de doar 10 până la 15%; colectarea mai multor culturi de spută crește această rată. Bronhoscopia s-a dovedit utilă în obținerea de probe de spută bune, care produc culturi pozitive la 90% dintre pacienții HIV-pozitivi cu histoplasmoză pulmonară . De asemenea, ar trebui obținute culturi de măduvă osoasă și sânge , care sunt pozitive în până la 50% din cazuri. Tehnica de cultură a sângelui prin liză - centrifugare (utilizată și pentru cultivarea micobacteriilor) este cea mai sensibilă metodă . Cea mai eficientă metodă pentru detectarea histoplasmozei diseminate progresive este testarea antigenului polizaharidic în urină și sânge. Antigenul este detectat la până la 90 % dintre pacienții cu boală diseminată. Testul antigenic este, de asemenea, pozitiv la 40% dintre pacienții cu boală pulmonară cavitară și la 20% dintre cei cu histoplasmoză pulmonară acută. Testele de lavaj pulmonar pot fi efectuate și în același mod . O metodă PCR este disponibilă doar experimental.

Examinarea histopatologică a țesutului infectat permite , de asemenea , un diagnostic rapid . Se pot observa granuloame cazeoame și necazeumate. La unii pacienți se observă o reacție fibroasă excesivă . Colorațiile cu argint sunt cele mai eficiente pentru identificarea formelor fungice tipice în biopsiile tisulare . Microorganismele nu sunt bine vizualizate prin colorare cu hematoxilină și eozină, dar sunt frecvent observate prin colorare cu acid periodic - Schiff .

Tratament. Itraconazolul este cel mai eficient azol pentru tratamentul oral. La pacienții cu histoplasmoză pulmonară acută care nu prezintă ameliorări în prima săptămână, se recomandă 200 mg de itraconazol zilnic, timp de 4 până la 6 săptămâni. Dacă pacientul nu tolerează azolii sau nu poate lua medicamente orale, se pot administra intravenos 0,4 până la 0,5 g/kg de amfotericină B până la dispariția simptomelor . La pacienții cu afectare mediastinală extinsă , se pot administra 200 mg de itraconazol zilnic, timp de 3 până la 6 luni. Dacă este necesară o dispariție rapidă a simptomelor , se preferă amfotericină B.

Pacienții cu fibroză mediastinală severă pot necesita, de asemenea, intervenție chirurgicală pentru a corecta obstrucția vasculară și a căilor respiratorii . În boala pulmonară cavitară, progresia leziunilor timp de 2 până la 3 luni sau cariile persistente sunt asociate cu declinul funcției respiratorii , justificând tratament cu 200 mg de itraconazol de două ori pe zi, timp de minimum 6 luni . Amfotericină B poate fi necesară dacă leziunile nu se ameliorează în urma terapiei cu itraconazol. În histoplasmoza diseminată progresivă, acută, care pune viața în pericol, trebuie administrate doze mari de amfotericină B: 0,7 până la 1 mg/kg zilnic . Odată ce febra pacientului a scăzut, doza trebuie redusă la 0,4 sau 0,5 mg/kg sau poate fi modificată la 200 mg de itraconazol de două ori pe zi .

COCCIDIOIDOMICOZĂ

Epidemiologie : similar cu *H. capsulatum ,* Coccidioide **C. immitis** supraviețuiește și crește în sol. Condițiile ideale pentru supraviețuirea **C. immitis** sunt solul uscat, alcalin, verile calde și iernile cu puține înghețuri . Aceste condiții există în Valea San Joaquin din California și în sud-estul Arizonei .

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia

și patogeneza coccidioidomicozei

1. Crește în pământ; preferă solul uscat, alcalin, în veri calde și ierni cu mai puține înghețuri.
2. Se găsește în principal în centrul Californiei, sudul Arizonei, New Mexico și Texas. De asemenea, se găsește în Mexic, America Centrală și America de Sud.
3. Se contractă în timpul verii, adesea în timpul furtunilor de praf, excavațiilor și cutremurelor.
4. Forma micelială a acestei ciuperci dimorfice se numește artroconidie.
5. Artroconidiile inhalate se transformă în sferule (forme fungice) care eliberează endospori.
6. Endosporii ingerați de macrofage sunt transportați către chisturile limfatice hilare, sistemul limfatic și fluxul sanguin.
7. Imunitatea mediată celular este esențială pentru controlul infecțiilor.

New Mexico și Texas. C. immitis *se* găsește *și* în Mexic , America Centrală și America de Sud . Infecțiile sunt raportate cel mai frecvent în lunile de vară, când solul uscat formează particule de praf mai ușor. Focarele sunt asociate cu perturbări ale solului cauzate de săpături arheologice , cutremure sau furtuni de praf. În ultimii ani , incidența coccidioidomicozei a crescut ca o consecință.
din creșterea numărului de persoane care locuiesc în zonele endemice .

Patogeneză. La fel ca *H. capsulatum , C. immitis* este o ciupercă dimorfă . Există în sol sub formă de micelii care pot forma artroconidii mici (structuri în formă de butoi de 5 μm). Acestea se pot transporta în aer , unde sunt inhalate de oameni și se pot adăposti în ...

bronhiole terminale . În mediul cald și umed al plămânului , artroconidiile se transformă în sferule . Pe măsură ce sferulele se maturizează, pereții lor exteriori se subțiază și eliberează endospori care sunt ingerați de macrofage . Așa cum s-a observat în histoplasmoză și tuberculoză , macrofagele transportă particulele chisturi hilare , către sistemul limfatic și fluxul sanguin , rezultând diseminare . Imunitatea mediată celular este esențială pentru controlul infecției .

Manifestări clinice. Aproape două treimi dintre pacienții expuși la artroconidii prezintă simptome minime . Când apar simptome , acestea se dezvoltă de obicei la 7 până la 21 de zile după expunere . Tusea seacă și febra sunt cele mai frecvente simptome . Durerea toracică pleuritică , insuficiența respiratorie, cefaleea și oboseala sunt, de asemenea, raportate frecvent . Manifestările cutanate pot include eritem nodos (noduli roșii, dureroși pe tibia anterioară), eritem multiform (leziuni asemănătoare unor ținte care acoperă întregul corp, inclusiv palmele și tălpile) sau o erupție papulară nepruriginoasă . Artralgia se poate dezvolta în asociere cu eritemul nodos. Eozinofilia este frecvent observată în citologia sângelui periferic .

La aproape jumătate dintre pacienți, radiografia toracică este anormală, cel mai frecvent prezentând infiltrate unilaterale, revărsate pleurale și limfadenopatie hilară . La pacienții cu imunitate mediată celular deprimată (pacienți cu SIDA primară cu număr de CD4 sub 100/mm³ , infecția se poate disemina , producând opacifiere difuză a plămânilor și insuficiență respiratorie severă. Meningita, leziunile cutanate, infecția osoasă și artrita se pot dezvolta, de asemenea, ca o consecință a diseminării .

La unii pacienți, infecția pulmonară poate persista, ducând la distrugerea progresivă a parenchimului pulmonar , asociată cu tuse productivă, dureri în piept și pierdere în greutate . O radiografie toracică poate evidenția zone de fibroză, noduli , leziuni cavitare sau o combinație a acestora . Un nodul izolat poate persista în aproape 4% din cazurile pulmonare și poate fi diferențiat de neoplasm doar prin biopsie. Aceste leziuni rareori se calcifică.

poate fi în același mod ca leziunile histoplasmatice

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește demonstrațiile

Manifestări clinice ale coccidioidomicozei

1. Simptomele (tuse neproductivă, febră, durere toracică pleuritică, insuficiență respiratorie, cefalee și oboseală) apar la aproape o treime dintre persoanele expuse la 7 până la 21 de zile după inhalare.
2. Manifestările cutanate sunt frecvente: eritem nodos, eritem multiform, erupție papulară nepruriginoasă.
3. Eozinofilia poate fi observată în citologia sângelui periferic.
4. Constatările anormale la RXT sunt frecvente: infiltrate unilaterale, revărsate pleurale, limfadenopatie hilară.
5. La pacienții cu SIDA a căror valoare a CD4 scade sub 100/mm3 · boala se poate răspândi, provocând opacitate pulmonară difuză, meningită, infecții osoase și artrită.
6. Boala pulmonară cronică poate duce la dezvoltarea de fibroză, noduli sau carii.
7. Nodulii pulmonari izolați nu se calcifică; pot fi diferențiați de neoplasme prin biopsie.
8. Revărsatele pleurale cronice se dezvoltă cel mai frecvent la bărbații tineri, sănătoși și atletici.

smoză. O efuziune pleurală cronică poate rezulta din ruptura unei leziuni a cavității periferice în spațiul pleural . Această complicație este cel mai frecvent raportată la bărbații tineri , sănătoși și atletici .

Diagnostic. Călătoria sau reședința într-o zonă endemică ar trebui să alerteze medicul cu privire la posibilitatea coccidioidomicozei . Examinarea sputei induse sau a sputei obținute prin bronhoscopie poate dezvălui sferule . Ciuperca nu este vizibilă la colorația Gram , dar poate fi detectată prin colorare cu argint . Trebuie obținute biopsii ale țesutului infectat ; acestea dezvăluie de obicei granuloame și sferule cazeogene sau necazeane . Microorganismul crește ușor ca o mucegai albă pe medii micologice și bacteriene obișnuite în condiții aerobe .

Sunt disponibile multe teste serologice . Aceste teste sunt adesea necesare pentru a pune un diagnostic .

Deoarece probele de spută sau biopsie nu sunt disponibile, titrurile de imunoglobuline M (IgM) din sânge împotriva *C. immitis sunt de obicei pozitive în prima săptămână de boală.* Nivelurile de imunoglobuline G (IgG) sunt cel mai adesea testate prin fixare a complementului sau imunodifuzie . Nivelurile de IgG cresc.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul de coccidioidomicoză

1. Sferulele pot fi observate în sputa indusă sau după bronhoscopie.
2. Microorganismele se cultivă ușor pe lame de cultură bacteriene și micologice obișnuite.
3. Histopatologia evidențiază granuloame cazeizante și necazeizante; colorația Gram nu este utilă, colorația cu argint este cea mai bună.
4. Există numeroase teste serologice disponibile pentru măsurarea titrurilor de anticorpi ale imunoglobulinelor G (IgG) și M (IgM).

a) Titrul IgM crește în boala acută.

b) Nivelurile de IgG persistă adesea ani de zile. Un titru ridicat care depășește 1:32 indică diseminare ; un titru în scădere sugerează un prognostic favorabil.

Anticorpii IgG apar după IgM și adesea persistă ani de zile. S-a

observat o corelație între titrul IgG din sânge și severitatea bolii. Un titru crescut care depășește 1:32 poate indica o boală diseminată ; un titru în scădere indică un prognostic favorabil . Pacienții fără leziuni detectabile pot avea titruri sub 1: 8 la mulți ani după expunere .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul coccidioidomicozei

1. Tratamentul este de obicei rezervat bolilor diseminate.
2. Amfotericina B se administrează în cazul bolilor severe.
3. Fluconazolul sau itraconazolul se administrează pentru - forma mai puțin severă a bolii.
4. Tratamentul se continuă timp de minimum 6 luni.
5. Titrurile de imunoglobuline G prin fixarea complementului ar trebui să scadă către un titru scăzut și stabil.
6. În caz de meningită, terapia cu triazol trebuie continuată pe termen nelimitat.
7. Excizia chirurgicală poate fi utilizată pentru extinderea leziunilor pulmonare.

Tratament. Aproape toate infecțiile cu acest microorganism se rezolvă spontan . Tratamentul ESTE rezervat pacienților cu boală diseminată și pneumonie coronariană coccidioidală persistentă sau progresivă cu hipoxie . Tratamentul trebuie luat în considerare și la pacienții cu boli pulmonare care prezintă un risc crescut de diseminare , inclusiv persoanele de culoare , filipinezii, femeile însărcinate, diabeticii și cei cu imunodeficiențe (inclusiv pacienții cu SIDA).

Amfotericină B rămâne terapia inițială preferată pentru bolile diseminate care pun viața în pericol sau pentru bolile pulmonare, până când infecția este sub control. Se recomandă doze mari de amfotericină B (0,7 până la 1 mg/kg pe zi). În bolile mai severe , se utilizează fluconazol (400 până la 800 mg pe zi) sau itraconazol (200 mg de două ori pe zi) . Acești agenți sunt preferați datorită toxicității lor reduse și adecvării pentru terapia prelungită. Tratamentul trebuie continuat până la dispariția semnelor și simptomelor infecției . Se recomandă un tratament de minimum 6 luni . La pacienții cu afectare meningeală , terapia cu triazol trebuie continuată pe termen nelimitat.

Se recomandă debridarea chirurgicală a acumulărilor purulente mari . Rezecția cavităților pleurale cu expansiune rapidă trebuie efectuată pentru a preveni ruptura în spațiul pleural . De asemenea, se recomandă rezecția chirurgicală pentru a preveni...
formarea fistulelor bronhopleurale și pentru corectarea hemoragiilor pulmonare care pun viața în pericol.

LECTURI SUGESTIATE

Generali

Fișier TM. Pneumonie comunitară. *Lancet.* 2003;362:1991-2001. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al. Pneumonie comunitară severă cauzată de *Staphylococcus aureus,* sezonul gripal 2003-2004. *Emerg Infect Dis.* 2006;12:894-899.

Heyland D, Dodek P, Muscedere J, Day A. Un studiu randomizat privind - tehnicile de diagnostic pentru pneumonia asociată cu ventilația mecanică. *N Engl J Med.* 2006:355:2619-2630.

Jackson ML., Neuzil KM, Thompson WW și alții. Povara pneumoniei dobândite în comunitate la seniori: rezultatele unui studiu bazat pe populație. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1642-1650.

Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, și alții. Ghiduri consensuale ale Societății Americane de Boli Infecțioase/Societății Americane de Torace privind gestionarea pneumoniei dobândite în comunitate la adulți. *Clin Infect Dis.* 2007;44(supliment 2):S27-S72.

Lim WS, van der Eerden MM, Laing R, și alții. Definirea severității pneumoniei dobândite în comunitate la prezentarea în spital: un studiu internațional de derivare și validare. *Thorax.* 2003:58:377-382.

Marrie TJ, Wu L. Factori care influențează mortalitatea intraspitalică în pneumonia dobândită în comunitate: un studiu prospectiv asupra pacienților care nu au fost internați inițial la ATI. *Chest.* 2005;127:1260-1270.

Mortensen EM, Restrepo M, Anzueto A, Pugh J. Efectele terapiei antimicrobiene conform ghidului de delineare asupra mortalității la pacienții cu pneumonie dobândită în comunitate. *Am JMed.* 2004; 117:726-731.

Oosterheert JJ, van Loon AM, Schuurman R și alții. Impactul detectării rapide a agenților patogeni virali și bacterieni atipici prin reacție în lanț a polimerazei în timp real la pacienții cu infecții ale tractului respirator inferior. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1438-44.

pneumonie pneumococică bacteriemică roșie dobândită în comunitate , *Eur Respir J.* 2006:28: 816-823.

Pneumonie pneumococcică

Bauer T, Ewig S, Marcos MA, Schultze-Werninghaus G, Torres A. *Strepttococcus pneumoniae* în pneumonia dobândită în comunitate . Cât de importantă este rezistența la medicamente? *Med Clin North Am.* 2001:85:1367-1379.

Marrie TJ. Pneumonia preumococică: epidemiologie și caracteristici clinice. *Semin Respir Infect.* 1999; 14:227-236.

Musher DM, Alexandraki I, Graviss EA și alții. Pneumonie pneumococică bacteriemică și non-bacteriemică. Un studiu prospectiv. *Medicine (Baltimore).* 2000;79:210-221.

Musher DM, Montoya R, Wanahita A. Valoarea diagnostică a examinării microscopice sau a sputei colorate cu Gram și a culturilor de spută la pacienții cu pneumonie pneumococică bacteriemică. *Clin Infec Dis.* 2004;39:165-169.

Neumonie por Haemophilus influenzae

Sarangi J, Cartwright K, Stuart J, Brookes S, Morris R, Slack M. Boala invazivă cu *Haemophilus influenzae* la adulți. *Epidemiol Infect.* 2000;124: 441-447.

Pneumonie prin aspirație

Marik PE. Pneumonită prin aspirație și pneumonie prin aspirație. *N Engl J Med.* 2001;344:665-671.

Pneumonia legionelosă

Boala legionarilor și pneumonia. Atenție.
tentația de a subestima această cauză „exotică" de infecție . *Post-gradMed.* 2001;109:135-138,141-142, 147.

Murdoch DR. Diagnosticul infecției *cu Legionella* . *Clin Infect Dis.* 2003: 36:64-69.

Waterer GW, Baselski VS, Wunderink RG. *Legionella* și pneumonia dobândită în comunitate: o trecere în revistă a testelor diagnostice actuale din punctul de vedere al clinicianului. *Am J Med.* 2001;110:41-48.

Pneumonie atipică

Schneeberger PM, Dorigo-Zetsma JW, van der Zee A, van Bon M, van Opstal JL. Diagnosticul agenților patogeni atipici la pacienții spitalizați cu infecții respiratorii dobândite în comunitate. *Scand J Infect Dis*-2004;36:269-273.

Actinomicoză și nocardioză

Heff ner JE . Manifestări pleuropulmonare ale actinomicozei și nocardiozei . *Semin Respir Infect.* 1988;3:352-361.

Yildiz O, Doganay M. Actinomicoză și infecții pulmonare *cu Nocardia* . *Curr Opin Pulm Med* 2006;12:228-234.

Tuberculoză

Campbell 1A, Bah-Sow O. Tuberculoza pulmonară: diagnostic și tratament . *BMJ.* 2006;332:1194-1197.

Packham S. Tuberculoza la vârstnici. *Gerontologie.* 2001;47:175-179.

Palomino JC. Diagnostice noi pentru tuberculoză și tuberculoză multirezistentă la medicamente. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12:172-178.

Small PM, Fujiwara PI. Managementul tuberculozei în Statele Unite. *N Engl J Med.* 2001;345:189-200.

Histoplasmoză

Hage CA, Davis TE, Egan L, și alții. Diagnosticul histoplasmozei pulmonare și al blastomicozei prin detectarea antigenului în lichidul de lavaj bronhoalveolar utilizând un test imunoenzimatic îmbunătățit de a doua generație. *Respir Med.* 2007;101:43-47.

Restrepo A, Tobon A, Clark B, și alții. Tratament de salvare a histoplasmozei cu posaconazol. *JI nfect* . 2007;54:319-327.

Wheat LJ. Histoplasmoza: o analiză pentru clinicienii din zonele non-endemice. *Mycoses . 2006* ;49:274-282.

Coccidioidomicoză

Crum-Cianflione NF, Truett AA, Teneza-Mora N, et al. Prezentări neobișnuite ale coccidioidomicozei: o serie de cazuri și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. *Medicine (Baltimore).* 2006;85:263-277.

Fish DG, Ampel NM, Galgiani JN, et al. Coccidioidomicoza în timpul infecției cu virusul imunodeficienței umane. O analiză a 77 de pacienți. *Medicine (Baltimore).* 1990;69:384-391.

Valdivia L, Nix D, Wright M, și alții. Coccidioidomicoza ca o cauză frecventă a pneumoniei dobândite în comunitate. *EmergInfect Dis.* 2006: 12:958-962

Inf ec ciones en ojos , garganta, oídos y nariz

Timp recomandat pentru completare: 1 zi

Frederick Southwick, MD

■ INFECȚII OCULARE

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care este cea mai frecventă cauză a conjunctivitei?*
2. *Care este cel mai mare factor de risc pentru dezvoltarea keratitei?*
3. *Care simptom este cel mai util în diferențierea conjunctivitei de keratită?*
4. *Ce infecție este asociată cu utilizarea apei de la robinet nesterilizate?*
5. *Care este cel mai probabil diagnostic la un pacient cu antecedente de hiperemie conjunctivală recurentă?*
6. *Care sunt cele mai frecvente trei modalități prin care pacienții dezvoltă endoftalmită?*

Oftalmologii tratează multe infecții oculare; aceștia posedă echipamentul specializat și abilitățile necesare pentru diagnosticare și tratament optim . Cu toate acestea , cei consultați cu privire la bolile infecțioase și medicii de familie trebuie să fie familiarizați cu aceste forme de infecție pentru a inița terapia empirică preliminară pe baza trimiterii la un specialist.

CONJUNCTIVITĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

De obicei, răspunde rapid la terapie și nu **amenință** *vederea.*

Factori predispozanți

Conjunctiva este o membrană mucoasă care acoperă globul ocular, inclusiv corneea și pleoapele . Suprafața acestei membrane transparente este de obicei protejată de infecții de lacrimi , care conțin mai mulți agenți antibacterieni, inclusiv lizozimul și imunoglobulinele A și G. Pacienții cu producție scăzută de lacrimi (de exemplu , cei cu sclerodermie și infiltrarea canalului lacrimal) prezintă adesea conjunctivită și keratită recurente .

Cauze și manifestări clinice

Inflamația conjunctivei este cunoscută sub numele de - conjunctivită . Este însoțită de dilatarea vaselor de sânge din interiorul membranei, provocând o înroșire a scleroticei albe . Pe lângă roșeață , în conjunctivită se formează puroi . Secreția purulentă este de obicei asociată cu inflamația pleoapelor , durere și mâncărime . La trezirea dimineața , pacientul poate observa că exudatul uscat a aderat la pleoapă . Vederea este în general neafectată, iar corneea și pupila apar normale.

Bacteriile, virusurile, *Chlamydia* , ciupercile și paraziții pot

Cuadro 5.1. Causas infecciosas de la conjuntivitis

Tipo de infección	Síntomas generales, comentarios	Agente infeccioso	Síntomas específicos, comentarios
Bacteriana	Exudado purulento espeso	*Staphylococcus aureus*	
		Streptococcus pneumoniae	Hemorragias petequiales
		Haemophilus influenzae	Hemorragias petequiales
		Moraxella catarrhalis	
		Neisseria gonorrhoeae	Más grave, transmisión sexual
		Neisseria meningitidis	Más grave
		Serratia marcescens	Se encuentra en las instituciones de cuidado crónico Se encuentra en las instituciones de cuidado crónico
		Pseudomonas aeruginosa	
Viral	Exudado seroso		
		Adenovirus Enterovirus	Común Común
		Herpes simple Varicela	Poco común, ampollas en el párpado
		Sarampión	Poco común, lesiones en la piel Poco común, lesiones en la piel
Clamidial		*Chlamydia trachomatis*	Mucopurulento, afectación de la córnea
Micótica	Poco común, granulomatoso	*Candida* *Blastomyces* *Sporothrix schenckii*	Por lo general, después de que se detiene el uso de esteroides
Parasítica	En países en desarrolle	*Trichinella spiralis* *Taenia solium* *Schistosoma haematobium* *Onchocerca volvulus* Filariasis loa loa	

provoca conjunctivită (Tabelul 5.1). Reacțiile alergice și substanțele toxice pot produce, de asemenea, inflamația conjunctivei. Constatări specifice

Constatările examenului oftalmologic pot varia în funcție de cauza particulară:

1. Bacterială. Conjunctivita bacteriană este foarte contagioasă, în special în rândul copiilor . De obicei, provoacă scurgerea unor cantități abundente de puroi din ochi, iar când puroiul este îndepărtat , acesta este rapid înlocuit cu secreții noi. Secrețiile sunt de obicei groase și globulare .
2. Virală. Infecția virală este cea mai frecventă cauză a conjunctivitei , reprezentând aproape 14% din cazurile diagnosticate. Secreția în infecția virală este mai puțin purulentă și mai seroasă. În conjunctivitele virale, chlamidiene și toxice , țesutul limfatic din conjunctivă se poate - hipertrofia, formând umflături mici , moi, numite foliculi . Conjunctivita virală este foarte contagioasă; de obicei, există afectarea celui de- al doilea ochi în decurs de 24 până la 48 de ore. Cu toate acestea, afectarea unilaterală nu exclude diagnosticul . Infecția este autolimitată și se vindecă în decurs de 1 până la 3 săptămâni .
3. Chlamidia. *Conjunctivita cu Chlamydia trachomatis* este principala cauză de orbire la nivel mondial. În Statele Unite, această infecție este cel mai frecvent întâlnită în rândul nativilor americani fără adăpost. O altă formă de infecție cu C. trachomatis este conjunctivita *de incluziune* , care *se* transmite adulților prin secrețiile genitale ale unui partener sexual infectat . Această formă de conjunctivită este , de asemenea, frecventă la nou-născuții care *trec* printr -un canal de naștere infectat .
4. Fungică . Conjunctivita fungică este mai puțin frecventă . Conjunctivita *cu Candida* este de obicei asociată cu utilizarea prelungită a picăturilor oftalmice cu corticosteroizi.
5. Parazitar. Toți paraziții enumerați în tabelul 5.1 au fost asociați cu conjunctivită.
6. Alergic și toxic. Polenul poate induce conjunctivită alergică , care afectează de obicei ambii ochi și este însoțită de mâncărime . Aproape orice soluție topică aplicată pe ochi poate produce , de asemenea, conjunctivită alergică . Lentilele de contact moi și dure, precum și produsele cosmetice sunt, de asemenea, frecvente cauze . Această formă de conjunctivită este de obicei însoțită de mâncărime .
7. Alte boli clinice în care conjunctivita este o componentă a bolii includ sindromul Reiter , keratoconjunctivita sicca, boala - grefă-contra-gazdă și pemfigoidul .

Diagnostic

Culturile nu se obțin de obicei în cazurile de conjunctivită

obișnuite. În cazurile mai severe , se obțin prelevate de leziuni conjunctivale pentru cultură și colorare Gram .

PUNCTE CHEIE

Despre conjunctivită

1. Lacrimile conțin agenți antibacterieni care protejează împotriva conjunctivitei.
2. Conjunctivita bacteriană produce o secreție groasă, purulentă. Cele mai frecvente cauze sunt *Staphylococcus aureus , Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae* și *Moraxella . Neisseria gonorrhoeae provoacă* o conjunctivită foarte severă care poate evolua spre keratită. Se preferă picăturile oftalmice cu fluorochinolone.
3. Virusurile sunt cea mai frecventă cauză a conjunctivitei. Implicarea bilaterală este norma. Acestea duc la secreții seroase și formarea de foliculi. Boala este autolimitată.
4. Conjunctivita alergică este de obicei bilaterală și este însoțită de mâncărime.

Infecțiile corneene provoacă inflamația corneei , numită și keratită . Orice inflamație a corneei trebuie considerată o amenințare pentru vedere și tratată corespunzător. Perforația corneană poate duce la orbire . Din cauza potențialelor subtilități ale diagnosticului și tratamentului și a potențialelor consecințe ale diagnosticului greșit , toți pacienții cu leziuni corneene semnificative trebuie trimiși la un oftalmolog cu experiență în gestionarea keratitei .

Condiții predispozante

mică ruptură în cornee este de obicei necesară pentru ca bacteriile și fungii să pătrundă . Traumatismele oculare, abraziunile lentilelor de contact , intervențiile chirurgicale oculare și producția defectuoasă de lacrimi pot deteriora epiteliul cornean . Închiderea inadecvată a ochilor la pacienții comatoși care primesc asistență respiratorie îi pune pe acești pacienți într- un risc crescut de keratită. Imunosupresia și diabetul zaharat cresc, de asemenea, riscul de keratită.

Se encuentran leucocitos polimorfonucleares (PMN) en abundancia en la conjuntivitis bacteriana y clamidial. La conjuntivitis viral suele tener como resultado exudado celular mononuclear, y la conjuntivitis alérgica se relaciona con un predominio de eosinó fl los. La in fl amación folicu- lar combinada con un exudado que contiene PMN sugiere fuertemente una infección clamidial.

Tratamiento

En las conjuntivitis bacteriana y clamidial, se recomienda e tratamiento sistémico. Para las formas más leves, los agentes antimicrobianos tópicos suelen ser sufi cientes. Se prefi ren las preparaciones de gotas de fl uoroquinolona para ojos debido a que tratan patógenos grampositivos y gramnega- tivos (véase ' Infecciones en la córnea", más adelante en capítulo, para las dosis). Los agentes tópicos alternativos incluyen gentamicina o tobramicina para las infecciones gramnegativas y polimixina B/bacitracina, neomicina/poh- mixina, polimixina B-trimetoprim, o eritromicina para la infecciones grampositivas.

INFECCIONES EN LA CÓRNEA

CASO 5.1

Un hombre blanco de 28 años de edad había estado pasando muchas horas en el trabajo y tenía cierta privación del sueño. Tres días antes había ido a la playa en la tarde. La noche antes de ver al doctor, tenía una sensación de un cuerpo extraño en su ojo izquierdo. Cada vez que parpadeaba, sentía dolor. Cuando se despertó en la mañana, su ojo izquierdo estaba pegado con un exudado amarillo. Al tratar de abrir el ojo, observó que su ojo estaba demasiado rojo y sensible a la luz. Su visión en ese ojo estaba borrosa y las imágenes delineadas por halos. En el consultorio del oftalmólogo más tarde ese día, un examen con lámpara de hendidura reveló una lesión dendrítica grande que reaccionaba a la tinción con fluoresceína, indicativo de querati- tispor herpes simple (figura 5.1).

Causas y manifestaciones clínicas

El principal síntoma de la queratitis es el dolor en ojo. La rica enervación de la superi cie corneal transmite la sensación de dolor cada vez que el párpado emigra a través de la úlcera corneal. Como se describió en el caso 5.1, los pacientes con frecuencia se quejan de una sensación de un objeto extraño en su ojo. A diferencia de la conjuntivitis, el edema corneal suele alterar la visión. La fotofobia y el refl ejo de lagrimee son comunes. El examen con lámpara de hendidura puede identifi car la rotura corneal y el grado de la infl amación pérdida de sustancia corneal (la cual puede llevar a la perforación o la formación de cicatrices corneales) puede ser aparente. Por lo general, se observa infl amación intraocular. La

POSIBLE GRAVEDAD

Puede provocar ceguera y requiere un tratamiento rápido. Con frecuencia requiere el manejo por parte de un oftalmó-

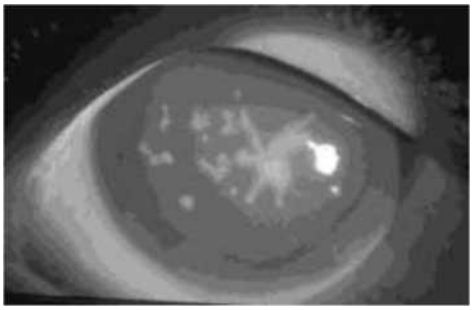


Figura 5.1. Keratită herpetică. Coloraţia cu fluoresceină prezintă leziunile dendritice corneene tipice ale herpesului simplex. Fotografie oferită de Dr. William Driebe, Facultatea de Medicină a Universităţii din Florida. Vezi *imaginea color din Planşa 1*

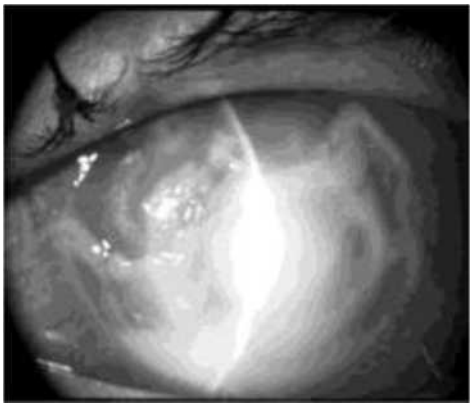


Figura 5-2. Keratită cu Pseudomonas aeruginosa . Observaţi hipopionul care însoţeşte opacitatea corneană severă la acest pacient care a folosit apă de la robinet pentru a-şi clăti lentilele de contact rigide. Fotografie oferită de Dr. William Drebe, Colegiul de Medicină al Universităţii din Florida.

Inflamaţia severă poate duce la acumularea de celule inflamatorii în camera anterioară . Aceste celule se aşează prin gravitaţie în camera de dedesubt , formând un hipopion (Figura 5.2) .

Manifestările clinice ale keratitei, inclusiv manifestările oculare, variază în funcţie de cauza bolii:

1. Bacterian. Infecţia bacteriană (Tabelul 5.2) este principala cauză a keratitei, responsabilă pentru 65 până la 90% din cazuri . Multe bacterii produc toxine şi enzime care le permit să pătrundă în epiteliul cornean intact; aproape toate celelalte bacterii necesită o ruptură a stratului epitelial pentru a invada corneea . Microorganismele gram-pozitive sunt cel mai frecvent cultivate, *Staphylococcus aureus fiind* cel mai frecvent agent patogen din acest grup . Cu toate acestea, alţi coci şi bacili gram-pozitivi au fost , de asemenea, asociaţi cu keratita . Una dintre cele mai distructive bacterii este Pseudomonas aeruginosa . *Infecţia* cu acest bastonaş gram - negativ este adesea asociată cu lentilele de contact rigide. Durerea este intensă, iar ulcerul cornean se răspândeşte rapid din cauza producţiei de protează bacteriană. Dezvoltarea hipopionului este norma . Perforaţia poate apărea rapid. Exudatul este adesea verde, iar infiltratul apare gros. Alte bastonaşe gram-negative *produc, de asemenea,* un infiltrat gros. Pe lângă Neisseria , şi *alţi* cocobacili gram-negativi pot provoca , de asemenea, keratită bacteriană.
2. Virală. Pacienţii cu antecedente de roşeaţă oculară recurentă au adesea keratită herpetică simplex recurentă. Virusul , latent în nervul cranian al cincilea , se reactivează şi migrează de-a lungul nervului până la suprafaţa corneană. Expunerea la lumina ultravioletă , menstruaţia , febra şi alte afecţiuni acute pot induce reactivarea virală . La pacientul spitalizat cu roşeaţă oculară unilaterală, Trebuie luată în considerare keratita herpetică simplex. Iniţial se poate dezvolta anestezie corneană, reducând la minimum durerea. Se observă frecvent eritemul şi o senzaţie de corp străin asociate cu ruperea . O leziune dendritică care reacţionează la colorarea cu fluoresceină se observă uşor la examinarea cu lampa cu fantă (Figura 5.1) . Alte forme de keratită virală sunt mai puţin frecvente (Tabelul 5.2).
3. Fungice. Ulcerele corneene cauzate de ciuperci hifale, cum ar fi *Aspergillus,* apar cel mai adesea după leziuni ale ochiului cu materiale organice (cum ar fi o creangă de copac). Utilizarea cronică a picăturilor oftalmice cu glucocorticoizi creşte, de asemenea, riscul de keratită fungică. Ulcerele tind să fie superficiale şi adesea se ridică deasupra suprafeţei corneene . Infiltratul tinde să fie neregulat , iar inelul imun este adesea evident. Se observă frecvent leziuni satelite mai mici care înconjoară infiltratul principal . Se observă frecvent o reacţie a camerei anterioare asociată cu hipopion . Ciupercile asemănătoare drojdiei, cum ar fi Candida , pot provoca, *de asemenea,* ulcere corneene . Aceste infecţii tind să fie mai indolente , dar pot avea toate caracteristicile descrise pentru ciupercile hifale.
4. Protozoare. Protozoarele sunt o cauză mai puţin frecventă, dar foarte gravă, a ulcerelor corneene . Speciile de *Acanthamoeba* se dezvoltă cel mai frecvent la purtătorii de lentile de contact, în special la cei care folosesc apă de la robinet nesterilizată în soluţiile de curăţare a lentilelor. Ulcerele cauzate de Acanthamoeba sunt dureroase, *progresează lent şi* nu răspund la antibioticele topice .

Cuadro 5.2. Causas infecciosas de la queratitis

Tipo de infección	Síntomas generales, comentarios	Agente infeccioso	Síntomas específicos, comentarios
Bacteriana		*Neisseria gonorrhoeae, Neisseria meningitidis, Corynebacterium diphtheriae, Listeria,*	Contienen toxinas y enzimas que permiten la penetración de la córnea
		Staphylococcus aureus	Común
		Streptococcus pneumoniae	La úlcera tiene márgenes agudos, hipopión temprano
		S. epidermidis, S. viridans, S. pyogenes, Enterococcus, Peptostreptococcus	Menos común, cocos grampositivos
		C. diphtheriae, Bacillus, Clostridium	Bacilos grampositivos no comunes
		Pseudomonas aeruginosa	Más destructiva, hipopión grande, exudado verde
		Proteus mirabilis, Klebsiella pneumoniae, Serratia marcescens, Escherichia coli, Aeromonas hydrophila	Menos común que los bacilos gramnegativos
		Pasteurella multocida, Acinetobacter spp.	Menos común, cocobacilos gramnegativos
		Moraxella spp.	Úlceras crónicas pacientes debilitados, incluidos
Viral		Herpes simple Varicela zoster Virus Epstein-Barr Sarampión	Hiperemia conjuntival recurrente, lesiones dendríticas Afecta la ramificación oftálmica del quinto nervio craneal
Micótica	Úlceras elevadas, anillo inmune, hipopión	*Aspergillus,* otros hongos que forman hifas Candida	Lesión en ojo, materia orgánica, gotas esteroideas para ojos
Protozoica		*Acanthamoeba* spp.	Más indolente Lentes de contacto lavadas con agua de la llave, dolorosa, progresa con lentitud

Diagnostic și tratament

Examinarea cu lampă cu fantă este utilă pentru identificarea cauzei potențiale a unei infecții oculare. Dacă se suspectează o cauză bacteriană sau fungică , trebuie efectuată o raclare corneană pentru cultură, colorare Gram, colorare Giemsa și colorare planară cu metenamină . O lamă chirurgicală este răzuită cu grijă de-a lungul suprafeței ulcerului , iar probele rezultate sunt - inoculate pe un mediu solid . Bacteriile aerobe cresc ușor pe mediu standard în decurs de 48 de ore. Poate fi necesară o procedură specială dacă agentul patogen suspectat este Acanthamoeba , *o* ciupercă, *Mycobacterium tuberculosis* sau *Chlamydia* . Keratita virală poate fi de obicei diagnosticată pe baza aspectului și nu este necesară o *cultură* .

Tratamentul trebuie administrat urgent. Din cauza riscului de perforație potențială și pierdere a vederii , pacienții cu keratită bacteriană și ulcerații semnificative sunt frecvent spitalizați pentru observație atentă .

Inițial, terapia se poate baza pe coloranția Gram la 75% dintre pacienți. În cazurile în care nu a fost identificată o cauză clară sau în care pacientul a primit deja terapie antibiotică , trebuie administrată o acoperire antibiotică mai largă . Antibioticele se administrează de obicei topic și, în unele cazuri, și subconjunctival . Terapia sistemică , pe lângă terapia topică , este recomandată pacienților cu perforație iminentă .

Schemele de tratament topic includ bacitracină 5000 U/ml și gentamicină (13 mg /ml) pentru *Streptococcus pneumoniae;* cefalotină (50 mg/ml) plus bacitracină pentru alți coci Gram-pozitivi, cum ar fi *S. aureus ;* *tobramicină* (13,6 până la 15 mg/ml) sau gentamicină pentru speciile de Pseudomonas *;* gentamicină pentru alți bacili Gram-negativi; amfotericină B (1,5 până la 3 mg/ml) plus flucitozină (1%) pentru ciuperci asemănătoare drojdiei ; natamicină (5%) pentru ciuperci hifale ; și neomicină (5 până la 8 mg/ml) plus pentamicină .

PUNCTE CHEIE

Despre keratită (infecție corneană)

1. Afecțiunea trebuie tratată rapid pentru a evita orbirea.
2. De obicei, este precedată de o ruptură a corneei *(Neisseria spp* ., *Corynebacteria diphtheriae , Listeria* și *Shigella* pot invada fără ca mai întâi să apară o ruptură).
3. *Streptococcus pneumoniae* provoacă un ulcer bine circumscris, cu margini ascuțite.
4. *Pseudomonas aeruginosa* este asociată cu lentilele de contact rigide. Este foarte distructivă și provoacă dureri oculare severe.
5. Herpesul simplex provoacă leziuni dendritice distincte care reacționează la colorarea cu fluoresceină. Luați în considerare acest diagnostic la pacientul spitalizat care dezvoltă roșeață oculară unilaterală.
6. Infecția *cu Aspergillus* apare de obicei după o leziune cu materie organică (de exemplu, o creangă de copac).
7. *Acantamoeba* se găsește la persoanele care poartă lentile de contact și folosesc apă de la robinet în soluțiile de curățare a lentilelor.

Dihidropiridina (0,15%) este eficientă împotriva speciilor *de Acanthamoeba* . Fluorochinolonele sunt, de asemenea , eficiente și sunt recomandate ca terapie empirică pentru keratita bacteriană care nu amenință vederea. Ofloxacina 0,3% este eficientă și reprezintă regimul cel mai puțin toxic . Această fluorochinolonă este frecvent combinată cu cefalolină topică .

Picăturile de ochi trebuie administrate la fiecare jumătate de oră în timpul zilei și la fiecare oră în timpul somnului, timp de 7 până la 10 zile . Injecțiile subconjunctivale trebuie repetate la fiecare 12 până la 24 de ore, pentru un total de 3 până la 6 doze. Pentru keratita herpetică simplex, se recomandă soluția oftalmică de trifluridină sau aciclovir topic timp de 7 până la 10 zile . Aciclovir oral 400 mg se administrează frecvent de două ori pe zi, timp de câteva luni sau, în unele cazuri, timp de ani de zile .

ENDOFT ALMITIS

GRAVITATE POSIBILĂ

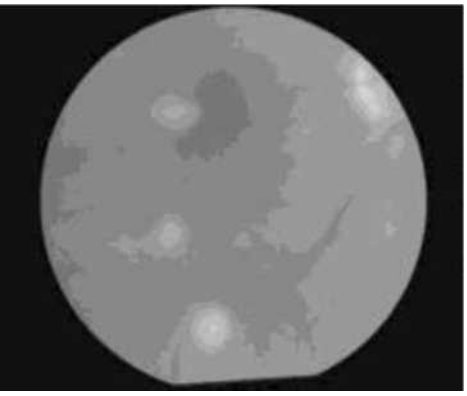
O urgență oculară. O infecție foarte gravă care duce adesea la deficiențe de vedere permanente sau orbire.

suprafața internă a ochiului și structurile adiacente. Când inflamația implică toate straturile țesutului ocular și suprafața internă , boala se numește panoftalmită.

Condiciones predisponentes y causas

La endoftalmitis tiene tres causas principales, cada una se relaciona con distintos patógenos. Éstos son, en orden de frecuencia

1. Endoftalmită posttraumatică. Infecțiile combinate sunt frecvente. *Staphylococcus epidermidis și S. aureus* sunt speciile *de Streptococcus* și *Bacillus* cultivate cel mai frecvent . Deși *Bacillus cereus* este de obicei un microorganism minim invaziv , această bacterie provoacă endoftalmită rapid progresivă atunci când pătrunde în ochi. Ciupercile se găsesc în leziunile penetrante cauzate de materia organică . Probabilitatea de infecție crește atunci când un corp străin este reținut în ochi .
2. Endoftalmită hematogenă. Orice sursă de bacteriemie se poate implanta în coroidă, cu răspândire ulterioară la retină și umoarea vitroasă . Două treimi din infecțiile transmise prin sânge apar la ochiul drept, iar un sfert afectează ambii ochi. Cei mai frecvenți agenți patogeni transmisibili prin sânge care cauzează endoftalmită sunt fungii, în special *Candida albicans . B. cereus* este cea mai frecventă cauză de endoftalmită hematogenă la consumatorii de droguri administrate intravenos . Pacienții cu meningită bacteriană cauzată de S. *pneumoniae* , *Neisseria meningitidis și Haemophilus influenzae* pot dezvolta, de asemenea, *endoftalmită* . La nou-născuți, streptococul de grup B este cel mai frecvent , iar la pacienții vârstnici, streptococul de grup C. La gazdele imunocompromise cu infiltrate pulmonare, Nocardia *asteroides poate pătrunde atât în ochi* , cât și în cortexul cerebral. Dacă sursa principală a bacteriemiei nu este evidentă, trebuie luată în considerare endocardita bacteriană subacută .
3. Endoftalmita rezultată din răspândirea contagioasă a keratitei bacteriene sau fungice necontrolate. Endoftalmita legată de -
4. proceduri chirurgicale oculare. Endoftalmita acută postoperatorie provine de obicei din flora endogenă a ochiului. Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt cocii gram - pozitivi (*S. epidermidis* fiind cel mai frecvent) , urmați de *S. aureus și* speciile *de Streptococcus .* Infecția se dezvoltă frecvent în decurs de 24 de ore de la intervenția chirurgicală , dar se poate dezvolta până la 5 zile postoperator . Endoftalmita postoperatorie întârziată apare de obicei la săptămâni sau luni după intervenția chirurgicală și este cauzată de agenți patogeni oportuniști . Endoftalmita se poate dezvolta, de asemenea, după crearea unei pustule cu scurgeri . Această procedură chirurgicală permite bacteriilor să pătrundă în camera oculară și este frecvent precedată de conjunctivită.



la. Los exudados blancos por una diseminación al ía del Dr. William lege of Medicine. *Véase*

PUNCTE CHEIE

Despre endoftalmită

1. Endoftalmita este o urgență oculară; unul din 10 pacienți necesită enucleație.
2. Forma posttraumatică are ca rezultat infecții combinate. *Bacillus cereus* este foarte agresiv. Infecțiile fungice apar după leziuni care implică materie organică.
3. Forma hematogenă afectează cel mai adesea ochiul drept. *Candida* este cea mai frecventă cauză, *B. cereus* fiind mai răspândit la consumatorii de droguri administrate intravenos.
4. Forma contagioasă se răspândește din keratită severă.
5. Forma acută postoperatorie este produsă de flora endogenă, *Staphylococcus epidermidis , S. aureus* și speciile de Streptococcus .
6. Sunt necesare antibiotice intravitreene. Dacă pacientul are doar o percepție ușoară, se recomandă vitrectomia.

Manifestare clinică

Principalele simptome ale endoftalmitei bacteriene sunt durerea oculară, fotofobia, vederea redusă și roșeața. În cazurile de răspândire hematogenă, cea mai frecventă plângere este vederea încețoșată nedureroasă , fotofobia sau roșeața. La examinare, se observă frecvent edemul pleoapelor, chemoza conjunctivală și inflamația camerei anterioare moderată până la severă cu hipopion . La examinarea retinei se observă hemoragii retiniene, mucoasa venoasă și pierderea reflexului roșu. În endoftalmita fungică, semnele și simptomele tind să fie mai puțin severe. Pacientul se plânge adesea doar de vedere încețoșată sau pete în câmpul vizual. La pacientul comatos, endoftalmita cu Candida este adesea trecută cu vederea, cu excepția cazului în care se efectuează examinări oftalmoscopice frecvente . Monitorizarea fundului de ochi este recomandată la toți pacienții care au dezvoltat candidemie . Găsirea unor zone focale de inflamație , în special a unor exudate alb - *cenușii* , de tip vată , în retină , a corioretinitei sau a umorii vitroase inferioare, sugerează puternic endoftalmita *cu Candida* (Figura 5.3).

Diagnostic și tratament

Culturi și colorații adecvate trebuie obținute din umoarea apoasă și vitroasă , vitrosul având cel mai mare interval pozitiv . Probele din exudatul conjunctival sunt uneori înșelătoare . Culturile trebuie obținute de la locul pătrunderii unui obiect străin în cazurile de endoftalmită traumatică . La pacienții la care se suspectează endoftalmită hematogenă, culturile de sânge , urină sau lichid cefalorahidian dezvăluie frecvent agentul cauzal. La pacienții cu vedere sau percepție a luminii îmbunătățite , prelevarea de umoare vitroasă trebuie urmată de o injecție intravitroasă cu antibiotic . La pacienții cu doar percepție a luminii , vederea este îmbunătățită prin vitrectomie , urmată de administrare intravitroasă de antimicrobiene .

Inițial, se recomandă injectarea intravitroasă a unui antibiotic cu spectru larg (de exemplu, 0,1 ml de vancomicină dintr -o soluție de 10 mg/ml, plus 0,1 ml de gentamicină dintr-o soluție de 1 mg/ml). Terapia sistemică trebuie administrată în cazurile de endoftalmită hematogenă , dar Nu este benefică în alte forme ale bolii. Pentru endoftalmita cu Candida , se recomandă administrarea *intravenoasă* de amfotericină B , iar în cazuri mai severe , se administrează și amfotericină B intravitroasă (5 până la 10 pg) . Aproape jumătate dintre pacienții cu *endoftalmită* își păstrează o acuitate vizuală de 20/400 sau mai bună. Unul din 10 pacienți necesită enucleație .

■ INFECȚII ALE GÂTULUI

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care este cea mai frecventă cauză a faringitei?*
2. *Ce boală sugerează prezența unei pseudomembrane gri?*
3. *Ce complicații ar trebui luate în considerare atunci când se dezvoltă inflamația unilaterală a amigdalelor?*
4. *Ce infecție ar trebui luată în considerare la pacientul cu stridor inspirator și iritație a gâtului?*

FARINGITĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

În general, este o boală autolimitativă. O excepție rară este complicația care pune viața în pericol a abceselor peritonsilare.

Cauze și manifestări clinice

Faringita este una dintre cele mai frecvente boli infecțioase observate în asistența medicală primară și are numeroase cauze. Cele mai frecvente sunt virusurile : rinovirusul și coronavirusul (frecvente în virusurile răcelii), adenovirusul , herpesul simplex, virusul parainfluenza, virusul gripal, coxsackievirusul A, virusul Epstein-Barr, citomegalovirusul și HIV. Cea mai frecventă cauză bacteriană este streptococul de grup A (GAS), numit și Streptococcus *pyogenes* . *GAS* este responsabil pentru peste 50 % DIN toate cazurile de faringită la copii , dar doar pentru 10 % din cazuri la adulți. Alte forme de streptococ , grupele B și G, sunt, de asemenea, asociate cu faringita la adulți. Flora anaerobă mixtă poate produce o formă severă de faringită numită angină Vincent, care se extinde de sub limbă până la gât.

În ultimele decenii , *Corynebacterium diphtheriae* a devenit o cauză ocazională de faringită în Statele Unite . Având în vedere scăderea imunității în rândul populației îmbătrânite, exacerbarea acestei infecții periculoase reprezintă acum un risc tot mai mare. De obicei, se dezvoltă o pseudomembrană cenușie care aderă strâns la peretele faringian . Această constatare ar trebui să alerteze clinicianul cu privire la posibilitatea difteriei .

Neisseria gonorrhoeae și *Treponema pallidum* sunt două cauze mai puțin frecvente de faringită care trebuie incluse în diagnosticul diferențial al pacienților cu promiscuitate sexuală. Iar atunci când faringita este însoțită de pneumonie , Mycoplasma *și* Chlamydia *sunt cele* mai probabile cauze .

Diagnostic și tratament

Au fost identificate antibiotice utilizate în exces în tratamentul faringitei , precum și criterii pentru diferențierea faringitei streptococice de grup A de alte forme. Criteriile clinice Centor sunt cele mai larg acceptate .

1. Exudatele amigdaliene sunt
2. Limfadenopatie cervicală anterioară sensibilă
3. Istoric de febră
4. Absența tusei

Dacă sunt îndeplinite trei sau patru dintre aceste criterii, valoarea predictivă pozitivă este de doar 40 până la 60%, dar absența a trei până la patru criterii are o valoare predictivă negativă de 80%. Pacienții cu criterii pozitive ar trebui să fie supuși unui test rapid de antigen pentru amigdalită. Zona amigdaliană trebuie examinată extensiv pentru a asigura acuratețea diagnosticului , extrăgând proba cu acid sau enzimă pentru testul rapid de antigen . Sunt disponibile multe teste diferite . Toate au o specificitate mai mare de 90%, dar sensibilitatea lor variază (de la 35 la 95%, în funcție de studiu) . Prin urmare , se recomandă efectuarea unui tampon faringian pentru cultură la pacienții cu criterii Centor pozitive și un test rapid de antigen negativ . Majoritatea medicilor utilizează un izotop faringian cu două vârfuri și trimit al doilea vârf pentru cultură dacă testul de antigen este negativ .

Dacă se observă deplasarea medială a uneia sau ambelor amigdale , trebuie întotdeauna luată în considerare posibilitatea unui abces peritoneal. În era antibioticelor , această afecțiune este mai puțin frecventă și poate fi ușor diagnosticată prin tomografie computerizată (CT) a gâtului cu substanță de contrast. Acest studiu delimitează clar locația și dimensiunea abcesului . Întârzierea intervenției chirurgicale adecvate - poate duce la răspândirea infecției în spațiile retrofaringiene și pretraheale . Pătrunderea în zona retrofaringiană poate duce la

PUNCTE CHEIE

Despre faringită

1. trebuie luate în considerare HIV primar și virusul Epstein-Barr .
2. *Streptococcus pyogenes* este, de asemenea, frecvent (50% la copii, 10% la adulți).
3. O pseudomembrană cenușie ar trebui să sugereze prezența bacteriei *Coryne diphtheriae.*
4. Rețineți prezența *Neisseria gonorrhoeae* la pacientul cu promiscuitate sexuală.
5. Dacă se observă o umflare asimetrică a amigdaliană, se ia în considerare un abces peritonsilar.
6. Criteriile Centor (exudate amigdaliene, limfadenopatie cervicală, febră, absența tusei) sugerează, dar nu dovedesc, o cauză bacteriană.
7. Testul rapid antigenic pentru *S. pyogenes* este specific, dar sensibilitatea sa variază. Un test rapid antigenic negativ trebuie efectuat după o cultură faringiană.
8. Evitați antibioticele în faringita virală. Penicilina rămâne medicamentul de elecție pentru *S. pyogenes* , iar utilizarea sa reduce riscul de glomerulonefrită post-streptococică și cardiopatie reumatică.

Tabelul 5.3. Terapie antibiotică pentru infecțiile urechii, nasului și gâtului

Infecţie	Medicament	Doza	Eficacitate relativă	Comentarii
Faringită (cel mai adesea virală)				
	Penicilina VK	500 mg oral la fiecare 6 X 10 zile	Linia frontului	Evitați antibioticele Se administrează numai dacă se Infecția *cu Streptococcus pyogenes*
	Penicilina benzatinică	1,2 x [10⁶] U IM X 1		
	Eritromicină	500 mg la fiecare 6 ore	Linia frontului	Pentru pacienții alergici la
Epiglotită				
	Ceftriaxonă sau Cefotaximă	1 g intravenos sau 1 g intravenos la fiecare	Linia frontului	Intubația este recomandată în copii
Otita externă malignă				
	Ciprofloxacină	750 mg intravenos sau PO la fiecare 12 ore	Linia frontului	Terapie prelungită timp de 6 săptămâni
	Ceftazidimă	2 g intravenos la fiecare		
	Cefepimă	2 g intravenos la fiecare		
Otita medie				
	Amoxicilină (sau)	500 mg până la 1 g PO c/8 h	Linia frontului	Amoxicilina este cea mai eficientă cu În ceea ce privește costul, dacă nu
	Amoxicilină-clavulanat	875/125 mg PO la fiecare 12 ore		trecerea la amoxicilină-clavulanat Dacă nu există nicio ameliorare cu
	Cefalosporină A doua [generație]:		Linia frontului	amoxicilină, De asemenea, puteți folosi unul dintre
	Cefuroximă	500 mg oral la fiecare 12		regimuri
	Cefpodoximă	400 mg oral la fiecare 12		
	Cefprozil	500 mg oral la fiecare 12		
Mastoidita (acută)				
	Ceftriaxonă sau Cefotaximă	1 g intravenos sau 1 g intravenos la fiecare	Linia frontului	Terapie X 4 până la 6 săptămâni
Mastoidita (cronică)				
	Piperacilină-tazobactam	3/0,375 g intravenos la		Polimicrobiene, inclusiv anaerobe. Culturile intraoperatorii sunt
	Ticarcilină-clavulanat	3,1 g intravenos la fiecare 4 până la 6 ore		util
	Imipenem	500 mg intravenos la		
Sinuzită (ambulatoriu)				
	Amoxicilină-clavulanat	875/125 mg administrare aproximativ 12 ore	Linia frontului	
	Cefuroximă	400 mg oral la fiecare 12	Linia frontului	
	Gatifloxacină	400 mg oral la fiecare 24	A doua linie	Pericolul de selectare *a*
	Levofloxacină	500 mg PO la fiecare 24		*pneumoniae* resistantes, usese en
	Moxifloxacină	400 mg PO la fiecare 24		pacienti alergici la penicilina
Sinuzită (internare)				
	Ceftriaxonă	1 g intravenos sau	Prima linie	
	Cefotaximă + metronidazol + nafcilină și	1 g intravenos la fiecare 500 mg intravenos la 2 g intravenos la fiecare		

în răspândirea în spațiul periculos, care se extinde în mediastinul posterior. Rezultatul poate fi dezvoltarea unei pericardite purulente care devine fatală (vezi capitolul 7).

Tratamentul depinde de cauza bolii (Tabelul 5.3). Frecvent, medicii de familie prescriu antibiotice pentru faringita virală , o practică despre care se crede că a contribuit la creșterea incidenței infecțiilor *cu Streptococcus pneumoniae* rezistent la penicilină (vezi capitolele 4 și 6). Antibioticele nu trebuie administrate pacienților care nu îndeplinesc trei sau patru dintre criteriile Centor sau pacienților cu trei sau mai multe criterii pozitive care au un test rapid antigenic negativ și o cultură faringiană negativă. La pacienții cu criterii Centor pozitive și un test antigenic negativ , se pot prescrie antibiotice timp de două zile în așteptarea rezultatelor culturii faringiene. În cazurile de *infecție confirmată cu Streptococcus pyogenes* , tratamentul de elecție rămâne penicilina : pentru adulți, penicilină orală VK sau o singură injecție cu penicilină benzatinică cu acțiune prelungită (1,2 x 10^6 U intramuscular). Pentru pacienții alergici la penicilină , se recomandă un tratament cu eritromicină de 10 zile . Deși tratamentul cu antibiotice pentru *S. pyogenes* scurtează perioada simptomatică la doar 24 până la 48 de ore, eradicarea microorganismului din faringe reduce semnificativ incidența glomerulonefritei poststreptococice și a cardiopatiei reumatice .

EPIGLIO TITIS

GRAVITATE POSIBILĂ

Este o urgență infecțioasă din cauza riscului de stop respirator fatal.

În trecut, epiglotita apărea mai frecvent la copii , dar odată cu apariția vaccinului împotriva *H. influenzae* (Hib), adulții constituie acum o proporție mai mare de cazuri observate . Pacienții prezintă iritații ale gâtului , care ulterior duce la salivare și dificultăți la înghițire, urmate de dificultăți de respirație. Pacienții stau adesea într-o poziție verticală, aplecată înainte și pot avea sau nu stridor inspirator. Laringoscopia indirectă relevă o epiglotă inflamată, de culoare roșu-cireș. Inflamația acestui loc poate fi confirmată printr-o radiografie laterală a gâtului. Riscul de stop respirator secundar obstrucției ...

ÎNTREBĂRI GHIDATIVE.

1. *Ce microorganism este responsabil pentru otita externă malignă?*
2. *De ce copiii dezvoltă otită medie mai des decât adulții?*
3. *Care sunt cei mai comuni doi agenți patogeni care cauzează otita medie?*

PUNCTE CHEIE

Despre epiglotită

1. De obicei este o boală a copilăriei, dar incidența sa la adulți este în creștere.
2. Iritația gâtului combinată cu salivare și stridor respirator sugerează diagnosticul.
3. Laringoscopia indirectă arată o epiglotă roșu-cireș.
4. Stopul respirator este un pericol, iar pacienții pediatrici trebuie intubați electiv.
5. *Haemophilus influenzae* este cea mai frecventă cauză, dar cazurile de streptococic și stafilococic sunt în creștere.
6. Ceftriaxona și cefotaxima sunt tratamentele de elecție.

Incidența detresei respiratorii este ridicată, iar la copii , acest eveniment este asociat cu o rată a mortalității de 80%. Prin urmare, în cazurile pediatrice , trebuie pus un diagnostic provizoriu pe baza tabloului clinic , iar laringoscopia de urgență și intubația nazotraheală trebuie efectuate sub anestezie . Pacienții adulți pot fi monitorizați îndeaproape într-un mediu de terapie intensivă până la rezolvarea insuficienței respiratorii. În astfel de cazuri, trebuie plasat un tub endotraheal în pat.

Cauza principală a acestei infecții este H. *influenzae ;* cu toate acestea , pneumonia streptococică, alte specii de Streptococcus și S. aureus devin din ce în ce mai frecvente *atât la copii* , cât și *la adulți . Se recomandă* tratamentul cu cefotaximă *sau* ceftriaxonă timp de 7 până la 10 zile *(vezi* Tabelul 5.3) .

■ INFECȚII ALE URECHII

4. *Care sunt cele două complicații care pot apărea netratată mastoidita?*

PUNCTE CHEIE

Despre otita externă

1. Este rezultatul acumulării de apă în urechea externă.
2. Cauzată de bacili gram-negativi, *Pseudomonas aeruginosa fiind* cel mai frecvent.
3. Otita externă malignă poate apărea la diabetici și la pacienții imunocompromiși; poate infecta baza craniului; este de obicei fatală și necesită terapie prelungită cu antibiotice antipseudomonas.

OTITA EXTERNĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

La gazda normală, este de obicei supărătoare, dar nu o boală gravă; cu toate acestea, la gazda diabetică sau imunocompromisă, poate pune viața în pericol.

Otita externă este numită și „ urechea înotătorului ” și apare atunci când apa rămâne blocată în canalul auditiv extern, provocând iritații , macerare și infecție . Această infecție apare de obicei după înot , dar poate apărea și după irigarea urechii pentru a îndepărta cerumenul. Simptomele includ mâncărime și durere locală . Manifestările fizice pot include roșeață și umflarea canalului auditiv extern . Se observă frecvent sensibilitate la nivelul pavilionului urechii .

Bacilii gram-negativi sunt în general cultivați, *P. aeruginosa fiind* principalul agent patogen . Picăturile de polimixină combinate cu hidrocortizon sunt utilizate pentru tratarea bolilor localizate. Fluorochinolonele orale trebuie evitate pentru a preveni selecția agenților patogeni gram-negativi rezistenți la chinolone .

mai invazivă de otită externă, numită otită externă malignă, se poate dezvolta la diabetici și la pacienții imunocompromiși. În această afecțiune , durerea tinde să fie mai acută și se poate răspândi la articulația temporomandibulară . Țesutul de granulație se găsește frecvent în canalul auditiv extern. Această infecție necrozantă se poate răspândi la cartilaj , vase de sânge și os. Infecția poate afecta baza craniului, meningele și creierul , ducând la deces. Mai mulți nervi cranieni , inclusiv nervii cranieni VII, IX, X și XII, pot fi afectați .

Această infecție este de obicei însoțită de un indice de sedimentare ------(IS) măsurat prin CT sau RMN și poate fi confirmat prin scintigrafie cu galiu. Cauza este aproape întotdeauna Pseudomonas aeruginosa . TERAPIA ----------sistemică pentru Pseudomonas *trebuie instituită timp* de minimum șase *săptămâni* , iar țesutul necrotic trebuie debridat chirurgical (Vezi Tabelul 5.3). Ca o consecință a utilizării excesive a fluorochinolonelor, sunt raportate acum infecții *cu Pseudomonas* rezistente la ciprofloxacină , necesitând tratament prelungit cu ceftazidimă sau cefepimă administrat intravenos .

OTITA MEDIE

GRAVITATE POSIBILĂ

Tratamentul prompt și monitorizarea atentă reduc riscul complicațiilor grave. Întârzierea terapiei poate duce la complicații potențial fatale.

Otita medie este cea mai frecventă în copilărie , iar până la vârsta de 3 ani , două treimi dintre copii au avut cel puțin un atac. Otita medie cu revărsat este rezultatul obstrucției trompei lui Eustache. La copiii mai mici , trompa lui Eustache tinde să fie mai mică și mai susceptibilă la obstrucție . Pierderea drenajului duce la acumularea de lichid seros și reabsorbția aerului în urechea medie .

Evenimentul declanșator inițial este de obicei o infecție virală a căilor respiratorii superioare . Cinci până la zece zile mai târziu, acumularea de lichid steril se infectează cu flora orală , ducând la dureri de urechi , secreții auriculare și uneori pierderea auzului . Febra, vertijul , nistagmusul și tinitusul sunt alte simptome conexe . La sugari, alte simptome însoțitoare includ iritabilitatea și scaunele moi.

Roșeața membranei timpanice este compatibilă cu otita medie, dar nu o dovadă a acesteia. Aceasta poate rezulta din inflamația difuză a tractului respirator superior. Prezența lichidului în urechea medie trebuie determinată prin otoscopie pneumatică . Mai recent , reflectometria acustică a devenit disponibilă ca metodă de monitorizare a revărsatelor auriculare .

Academia *Americană de Pediatrie* recomandă următoarele criterii pentru diagnosticarea otitei medii:

1. Apariție recentă și de obicei bruscă a semnelor și simptomelor de inflamație și revărsat urechii medii ; și
2. prezența revărsatului urechii medii , indicată de oricare dintre următoarele
   a. în membrana timpanică
   b. mobilitate limitată sau absentă a membranei timpanice

PUNCTE CHEIE

Despre otita medie

1. Rezultă dintr-un blocaj al trompei lui Eustache, legat de o infecție virală a tractului respirator superior. Este mai frecventă la copiii care au trompele lui Eustache îngustate.
2. Sugarii pot prezenta iritabilitate și diaree.
3. Diagnosticul se pune prin demonstrarea prezenței de lichid în spatele membranei timpanice și a inflamației acestei membrane.
4. Cele mai frecvente cauze sunt *Streptococcus pneumoniae , Haemophilus influenzae* și *Moraxella catarrhalis.*
5. Amoxicilină pentru început, urmată de amoxicilină-clavulanat sau cefuroximă dacă nu există răspuns în decurs de 72 de ore.

c. nivelul lichidului în spatele membranei timpanice , SAU
d. otororee; și

3. semne sau simptome de inflamație a urechii medii , după cum este indicat, fie
a. distinctiv al membranei timpanice SAU
b. o otalgie distinctă (disconfort care se referă în mod clar la una sau ambele urechi) care interferează sau împiedică activitatea normală sau somnul .

Pacienții cu vârsta peste 2 ani care nu îndeplinesc criteriile de mai sus trebuie observați timp de cel puțin 24 de ore înainte de a se lua în considerare terapia cu antibiotice. O excepție o reprezintă pacientul cu conjunctivită și simptome - sugestive pentru otită medie. Acești pacienți au o probabilitate mare de infecție cu H. *influenzae și* trebuie să primească terapie cu antibiotice .

fi determinată prin aspirație cu ac a membranei timpanice ; cu toate acestea , această procedură este în general recomandată numai pacienților imunocompromiși . Cultura nazofaringiană nu este utilă pentru prezicerea florei bacteriene din urechea medie. Principalii agenți patogeni care cauzează otita medie sunt *Streptococcus pneumoniae , Haemophilus influenzae (* de obicei, tulpini fără tip, neacoperite de vaccinul Hib *)* , *Moraxella catarrhalis* și, mai rar, *Streptococcus pyogenes și Staphylococcus aureus* .

Amoxicilina este ieftină și acoperă aproape toate cazurile de otită medie bacteriană. Mulți experți recomandă începerea tratamentului cu amoxicilină, recunoscând că pacienții cu organisme producătoare de beta -lactamază (unele tulpini de *H. influenzae* și *Moraxella catarrhalis*)nu răspund la _____ __ alte ---------- ANTIBIOTICE _____ . _____ __ s-a trecut la amoxicilină-clavulanat și cefuroximă. Se recomandă tratament timp de 10 zile (vezi Tabelul 5.3).

MASTOIDITĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

O consecință rară a otitei medii care poate duce la complicații fatale.

CAZUL 5.2

Cu cinci luni înainte de a se prezenta la departamentul de urgență, un bărbat alb în vârstă de 44 de ani a observat o scurgere purulentă din urechea dreaptă. Scurgerea a fost asociată cu febră și frisoane. Nu a primit niciun tratament la momentul respectiv, iar simptomele s-au dispărut spontan. Cu trei săptămâni înainte de prezentare, a observat din nou o scurgere purulentă crescută din aceeași ureche, asociată cu dureri de urechi și amețeli. Cu o săptămână înainte de prezentare, a dezvoltat o durere de cap în partea stângă și a întâmpinat dificultăți de mers din cauza amețelilor. Amețelile au fost însoțite de greață și vărsături.

Istoricul medical al pacientului a relevat otită medie dreaptă cronică de la vârsta de 13 ani. Examenul fizic a relevat o temperatură de 38,9°C, secreții purulentă cu miros urât provenite de la o membrană timpanică dreaptă perforată și sensibilitate în spatele urechii drepte, cu eritem localizat și inflamație. Testele de laborator au arătat un număr de leucocite (LEU) de 8.900, cu 68% leucocite polimorfonucleare (PMN). Analiza lichidului de puncție lombară a arătat un număr de leucocite de 950 (cu 92% celule mononucleare), proteine de 275 mg/ dl și glucoză de 45 mg/dl. Proba a fost negativă pentru cultură. Radiografiile mastoidei au relevat distrugerea extinsă a celulelor aeriene mastoidiene drepte, a spațiului epitimpanic și a intrării în acesta. S-a efectuat o mastoidectomie și s-a observat o infecție a osului temporal, a spațiului epidural și a mastoidei. O cultură intraoperatorie a constatat Proteus mirabilis .

Odată cu apariția antibioticelor , mastoidita este o complicație rară a otitei medii în zilele noastre . Cu toate acestea, așa cum este descris în cazul 5.2, infecția se poate răspândi ocazional la celulele mastoidiene . Inflamația , roșeața și sensibilitatea se pot dezvolta direct în spatele urechii, în zona osului mastoid . Boala cronică a mastoidei se poate răspândi...

PUNCTE CHEIE

Despre mastoidită

1. O complicație rară a otitei medii.
2. Se diagnostichează ușor prin radiografii mastoidiene.
3. Necesită terapie antibiotică prelungită, timp de 3 până la 4 săptămâni.
4. Poate duce la formarea de abcese cerebrale sau tromboză septică a sinusului lateral.

Dacă s-a format un abces la nivelul mastoidei sau dacă există un abces în lobul temporal sau s-a dezvoltat o tromboză septică în sinusul lateral, trebuie efectuat drenaj chirurgical și mastoidectomie . Cazul 5.2 a prezentat cefalee , iar distrugerea severă evidențiată pe radiografiile mastoidiene a justificat mastoidectomia și explorarea chirurgicală a regiunii temporale .

Infecția se poate răspândi la osul temporal și poate provoca un abces cerebral la nivelul lobului temporal. De asemenea, se poate răspândi prin venele epiploice la sinusurile venoase laterale și SIGMOIDE , provocând tromboză septică . Așa cum s-a observat în cazul 5.2, radiografiile zonei mastoide pot arăta o densitate crescută cu pierderea trabeculelor mastoidiene, scleroză osoasă și leziuni litice ale oaselor temporale și parietale (Figura 5.4). Tratamentul este similar cu cel administrat pentru otita medie (vezi Tabelul 5.3); cu toate acestea, terapia trebuie prelungită timp de 3 până la 4 săptămâni. Infecțiile cronice ale mastoidei pot fi asociate cu bacterii gram-negative aerobe (ca în cazul 5.2).

1. *Care infecție la sân este cel mai dificil de evaluat printr-un examen fizic?*

Perforațiile mari prezintă un risc mai mare de a dezvolta sinuzită bacteriană.

Aceste tuburi interferează cu drenajul normal din deschiderea

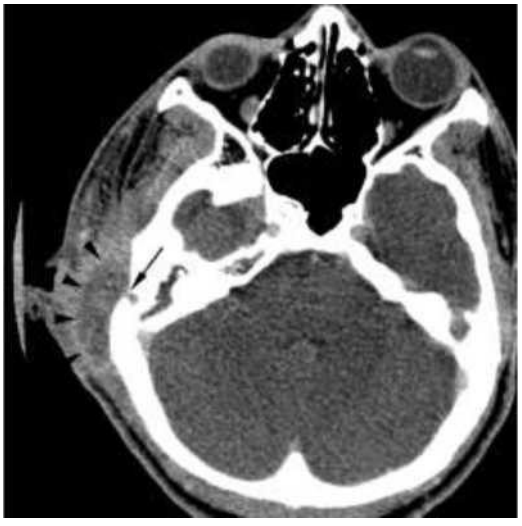


Figura 5.4. Tomografia computadorizata con contraste de mastoiditis. Esta vista axial muestra inflamación de tejido blando notable en el área del mastoides, rodeado de un anillo facilitador (cabezas de flecha). La flecha señala el canal ótico. La foto es cortesía del Dr. Ilona Schamalfus, University of Florida College of Medicine.

■ INFECȚII SINUSALE

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

2. *Ce constatări fizice sunt utile în evaluarea sinuzitei bacteriene?*
3. *Care este cea mai frecventă complicație asociată sinuzitei etmoidiene?*
4. *Care sunt complicațiile asociate cu sinuzita frontală?*
5. *Care sunt complicațiile asociate cu sinuzita sfenoidă?*
6. *Cum se poate diferenția celulita orbitală de tromboza septică a sinusului cavernos?*

POSIBLE GRAVEDAD

Los retrasos en la terapia pueden tener como resultado la propagación de la enfermedad fuera de los senos aéreos, ta, vez con complicaciones fatales.

SINUSITIS

Factores que predisponen

Las infecciones virales del tracto respiratorio superior provocadas por rinovirus, virus de la gripe, virus de parainfl uenza y adenovirus provocan infl amación de los senos y producción de exudado seroso. Casi el 0.5 a 1% de las infec- ciones virales del tracto respiratorio superior progresa hacia la sinusitis bacteriana.

La obstrucción anatómica aumenta la probabilidad de sinusitis bacteriana. Las causas de la obstrucción incluyen deformidades sépticas, pólipos nasales, cuerpos extraños, adenoiditis crónica, neoplasmas intranasales y tubos nasa les internos. Los pacientes que se someten a una entubación nasotraqueal o aquellos que tienen un tubo nasogástrico de

sinusului. Alergiile nazale sunt asociate cu edeme, obstrucție și acumulare de lichid seros ; alți factori predispun la sinuzită bacteriană. Abcesele dentare de la nivelul dinților superiori se pot răspândi în sinusurile maxilare și pot duce la sinuzită bacteriană recurentă. Două tulburări genetice , fibroza chistică (asociată cu mucus anormal de vâscos) și sindromul Kartagener (care provoacă o funcție ciliară defectuoasă a celulelor mucoase), sunt factori mai puțin frecvenți care predispun la sinuzită bacteriană.

Manifestări clinice

CAZUL 5.3

O tânără de 15 ani, de rasă albă, a dezvoltat o infecție a tractului respirator superior cu 3 săptămâni înainte de internarea în spital. Secrețiile nazale erau transparente, dar după 10 zile, a dezvoltat o cefalee retroorbitală stângă și o cefalee occipitală stângă, asociată cu ruperea ochiului stâng. S-a prezentat la medic 3 zile mai târziu, acuzându-se de dureri de cap persistente și greață. S-a observat sensibilitate la nivelul sinusului maxilar stâng. A fost tratată cu picături nazale cu fenilefrină și sulfizoxazol (un antibiotic cu sulfamide). Nu s-a ameliorat, iar 2 zile mai târziu a dezvoltat umflături la ambii ochi. S-a început tratament cu tetraciclină, dar a devenit confuză și necooperantă.

Examenul fizic a relevat o temperatură de 39,4°C, un puls de 140 de bătăi pe minut și o frecvență respiratorie de 40 de respirații pe minut. Pacientul prezenta toxicitate, dezorientare și letargie.

O examinare a urechii, nasului și gâtului a relevat o secreție purulentă, uscată, crustoasă, din cornetele nazale medii stângi. La ochiul stâng s-au observat exoftalmie, chemoză și paralizie oculară completă. Exoftalmia și chemoza ochiului drept au fost mai puțin severe, cu paralizie laterală (deficit al nervului cranian cinci). Marginea neclară a discului optic stâng a indicat edem papilar. S-a observat sensibilitate la nivelul sinusurilor maxilar și frontal stâng. Senzația pe partea stângă a feței la nivelul ramurilor oftalmice și maxilare ale nervului cranian cinci a fost diminuată. Gâtul pacientului era rigid. Restul examinării a fost nesemnificativ.

Analizele de laborator au arătat o numărătoare a leucocitelor de 18.700/mm³ , cu 78% leucocite polimorfonucleare (PMN) și 10% neutrofile cu bandă. Analiza lichidului cefalorahidian a arătat o numărătoare a leucocitelor de 18.000/mm³, cu 95% PMN, proteine de 400 mg/dl și glucoză de 25 mg/dl. Radiografiile sinusale au relevat opacitatea sinusurilor frontal, etmoidal, maxilar și sfenoidal stâng. La șase zile de la internare, pacientul a decedat. Autopsia a relevat pansinuzită (inclusiv sinusul sfenoidal stâng), tromboză bilaterală a sinusului cavernos și meningită bacteriană. Grupul streptococic A a crescut în culturi meningeale.

Deși cazul 5.3 nu este de obicei sever, acesta nu ilustrează multe dintre manifestările clinice potențiale ale sinuzitei. Cel mai frecvent simptom inițial este o senzație de presiune asupra sinusului sau sinusurilor afectate. Presiunea progresează spre durere în zona sinusului infectat. Infecția sinusului sfenoidal, care se află adânc în craniu , nu provoacă un sindrom dureros ușor de recunoscut. Așa cum este descris în cazul 5.3 , sinuzita sfenoidă este asociată cu durere retroorbitală și/sau durere ascuțită care iradiază în regiunile frontală, temporală și occipitală . Durerea este frecvent unilaterală și ascuțită; interferează cu somnul și nu este ameliorată de aspirină . Durerea de sinus sfenoidal este frecvent diagnosticată confundat cu migrenă , ceea ce întârzie tratamentul.

Pe lângă durere , pacienții prezintă adesea blocaj nazal și observă frecvent o scurgere groasă, incoloră și purulentă. Cu toate acestea, unii neagă scurgerea nazală, plângându-se de un gust sau miros neplăcut. Ca o consecință a secrețiilor postnazale cronice , tusea recurentă este o plângere frecventă, mai ales noaptea, când pacientul stă întins . În mod surprinzător, în ciuda inflamației extinse a sinusurilor, puțini adulți...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice ale sinuzitei

1. Principalele simptome sunt senzația de presiune și durerile de cap.
2. Cefaleea retroorbitală și hemicariană sugerează sinuzită sfenoidă.
3. Secreția infecției este purulentă, are un miros neplăcut și un gust neplăcut.
4. Febra este mai puțin frecventă la adulți.
5. Poate provoca sensibilitate la nivelul sinusurilor, în sinuzita maxilară și frontală, dar nu și la nivelul sfenoidului.
6. Transiluminarea poate fi utilă în sinuzita maxilară și frontală; necesită multă experiență.
7. Căutați secreții purulentă din deschidere și din nazofaringe.
8. Hipoestezia sau hiperestezia ramurilor oftalmice și maxilare ale nervului cranian V se întâlnește în afecțiunile osului maxilar, etmoid și sfenoid. Pacienții prezintă febră. Febra se dezvoltă mai frecvent la copiii cu infecție sinusală .

Așa cum s-a observat în cazul 5.3, examenul fizic poate evidenția cu ușurință sensibilitate sinusală localizată, în special în sinusurile maxilar și frontal. Sensibilitatea den
tară poate fi prezentă și în infecțiile sinusurilor maxilare. Infecția
Transiluminarea poate fi efectuată într -o cameră întunecată folosind o lampă ținută ferm pe piele. Reducerea marcată a transmiterii luminii se corelează cu infecția purulentă activă în

sinuzita maxilară . Reducerea luminii poate fi , de asemenea, utilă în diagnosticarea sinuzitei frontale ; cu toate acestea, efectuarea corectă a testului necesită experiență . Examinarea nasului relevă edem și eritem al mucoasei nazale, iar dacă deschiderea nu este complet obstrucționată , se poate observa secreție purulentă în pasajul nazal și în faringele posterior. Inflamația nervului cranian cinci este frecvent asociată cu sinuzita sfenoidă, infecția sinusului etmoidal posterior și tromboza sinusului cavernos, și mai rar cu sinuzita maxilară . Hipoestezia sau hiperestezia în regiunile inervate ale ramurilor oftalmice și maxilare pot fi detectate la examenul senzorial. O astfel de constatare a fost observată în cazul 5.3 și, combinată cu paralizie oculomotorie , exoftalmie , edem papilar la ochiul stâng și meningită, a indicat că sinuzita bacteriană a pacientului a fost complicată de tromboză de sinus cavernos.

Diagnostic

În ciuda inflamației extinse a sinusurilor , numărul de - leucocite periferice este frecvent în limite normale . Cazul 5.3 a prezentat meningită, ceea ce explică leucocitoza periferică . Culturile nazofaringiene se corelează slab cu culturile in-sinusale și nu sunt recomandate. Prelevarea directă de probe din sinusul infectat este necesară pentru o evaluare microbiologică precisă. Se poate efectua canularea cu fibră optică , dar aceste culturi sunt adesea contaminate cu floră orală normală. La copii , aspirația cu ac a sinusurilor maxilare infectate este problematică .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul sinuzitei

1. Culturile nazofaringiene nu sunt utile.
2. **O tomografie computerizată limitată** a sinusurilor este preferabilă radiografiilor sinusale de rutină în sinuzita sfenoidă, etmoidă și frontală.
3. O tomografie computerizată permite evaluarea eroziunilor osoase și a extinderii infecției dincolo de sinusuri.

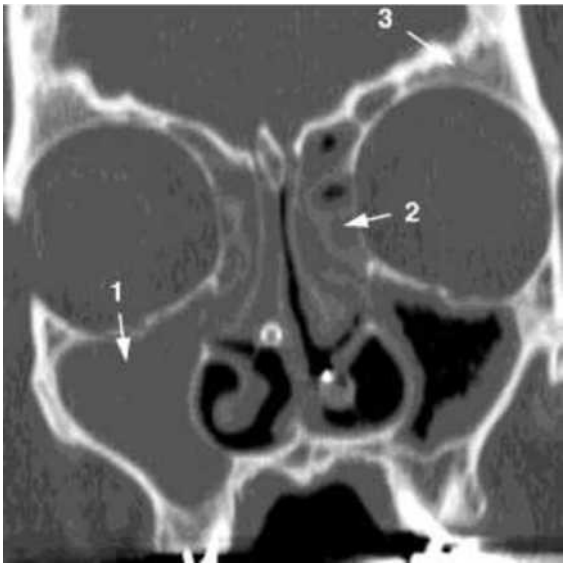


Figura 5.5. Tomografie computerizată a pansinuzitei, vedere coronală a sinusurilor cu aer. **1.** Sinus maxilar; **2.** Sinus etmoid; **3.** Sinus frontal. Observați opacitatea marcată a sinusului maxilar drept și îngroșarea marcată a mucoasei sinusului maxilar stâng. Ambele sinusuri etmoidale sunt opace, la fel ca și sinusurile frontale. Fotografie oferită de Dr. Ilona Schamalfus, Facultatea de Medicină a Universității din Florida.

Produce o eșantionare precisă, dar această procedură nu este recomandată în cazuri de rutină.

Radiografiile sinusale sunt utile pentru evaluarea sinuzitei maxilare; acestea includ o proiecție Waters. Dacă se ia în considerare sinuzita sfenoidă, trebuie solicitată o radiografie sinusală laterală cu penetrare excesivă , altfel diagnosticul poate fi incorect . Constatările radiografice pozitive includ opacitatea , nivelurile hidroaere și îngrășarea mucoasei (> 8 mm) a unuia sau mai multor sinusuri. Tomografia computerizată este studiul diagnostic de elecție pentru evaluarea infecțiilor sinusale, iar o TOMOGRAFIE computerizată sinusală limitată este o alternativă rentabilă la radiografiile sinusale convenționale (Figura 5.5). Integritatea pereților osoși sinusali poate fi evaluată mai detaliat cu ajutorul unei tomografii computerizate. Un astfel de studiu poate detecta cu ușurință extinderea infecției sinusului etmoidal în orbită și dezvoltarea unui abces orbital (Figura 5.6). Tomografia computerizată este, de asemenea, utilă pentru evaluarea extinderii infecției sinusului frontal în spațiul epidural sau subdural și pentru diagnosticarea unui abces cerebral frontal , o complicație mai puțin frecventă a sinuzitei frontale . În sinuzita sfenoidă, tomografia computerizată cu substanță de contrast este studiul de elecție pentru detectarea extensiei precoce în orbită .

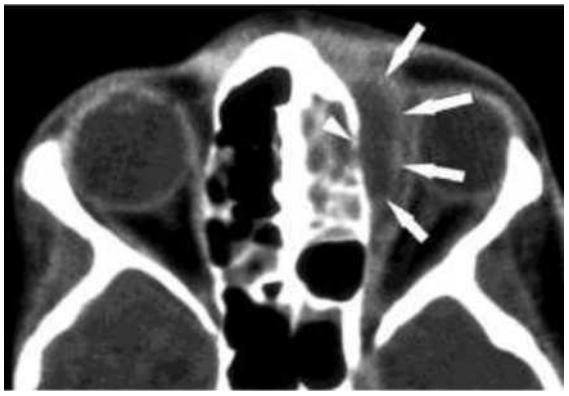


Figura 5.6. Tomografia computadorizada con contraste de la celulitis orbital con un absceso orbital que la acompaña. Esta vista axial muestra la rotura en la pared del seno etmoides (punta de la flecha) y el anillo que facilita el absceso orbital (flechas) que está empujando lateralmente el ojo. La foto es cortesía del Dr. Ilona Schamalfus, University of Florida College of Medicine.

sinusurile cavernoase. De asemenea, poate detecta cu ușurință dezvoltarea unui mucocel sinusal.

Complicații

Diverse complicații sunt asociate cu sinuzita sinusurilor etmoidale, frontale și sfenoidale. Pentru a efectua evaluarea diagnostică adecvată și a inița terapia adecvată , medicii de familie și specialiștii în boli infecțioase trebuie să poată recunoaște manifestările clinice precoce legate de răspândirea infecției dincolo de sinusuri . Infecțiile sinusale complicate pot pune viața în pericol și duc frecvent la deficite neurologice permanente .

Sinusul etmoid este separat de orbită prin lamina papiracee . Acest strat subțire poate fi penetrat de infecții , în special la copii . Infecția din sinusul etmoid se poate răspândi și în orbită prin venele etmoidale. Gradul de afectare orbitală variază și poate duce la patru sindroame diferite :

1. Celulită periorbitală **. Infecția** pielii din zona periorbitală provoacă inflamația pleoapelor , dar mișcările oculare sunt normale și nu se observă deplasarea ochiului .
2. Celulită orbitală **.** Când infecția se răspândește la țesutul orbital, nu numai pleoapele se inflamează , dar ochiul devine și sensibil la atingere . Oftalmoplegia , cu o reducere a tuturor mișcărilor oculare , poate apărea ca o consecință a inflamației mușchilor extraoculari . Se dezvoltă chemoza (umflare și eritem marcat al conjunctivei) , reflectând inflamația intensă din interiorul orbitei . În cele din urmă , se observă adesea exoftalmie (deplasarea ochiului spre exterior) ca urmare a țesutului edematos din interiorul orbitei care împinge ochiul spre exterior. Această infecție este de obicei unilaterală.
3. Abces orbital **.** Se poate dezvolta un abces discret . în țesutul periostal sau în țesutul moale al orbitei . Această complicație nu poate fi detectată la examinare; diagnosticul se pune prin intermediul unei tomografii computerizate a orbitei . Formarea abcesului justifică drenaj chirurgical . gico (figura 5.6).
4. Tromboza și meningita sinusului cavernos **.** Infecția orbitală se poate răspândi prin venele oftalmice superioare la sinusul cavernos. Deoarece sinusurile cavernose sunt conectate prin sinusurile intercavernose și deoarece venele - oftalmice superioare nu au valve , infecția se răspândește adesea rapid de la un sinus cavernos la altul. În consecință, afectarea oculară bilaterală este norma. Această constatare face ca celulita orbitală să fie mai puțin probabilă. Alte constatări care favorizează diagnosticul de tromboză a sinusului cavernos includ senzația anormală în nervul cranian V, dezvoltarea edemului papilar și celulele inflamatorii din lichidul cefalorahidian . CT-ul de înaltă rezoluție cu substanță de contrast este studiul diagnostic de elecție în prezent .

Intervenția chirurgicală trebuie luată în considerare dacă există progresie sub antibiotice , pierdere a acuității

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește complicațiile sinuzitei etmoidale

1. Sinuzita etmoidă se poate răspândi ușor medial prin lamina papiracee și poate provoca celulită periorbitală, celulită orbitală, abces orbital sau tromboză septică a sinusului cavernos (rară).
2. Celulita orbitală este de obicei unilaterală; tromboza sinusului cavernos este bilaterală. Edemul papilar, deficitele nervului cranian V și pleocitoza lichidului cefalorahidian se întâlnesc, de asemenea, în tromboza septică a sinusului cavernos.
3. Tomografia computerizată orbitală cu substanță de contrast delimitează extinderea infecției.
4. Drenajul chirurgical al sinusului este recomandat dacă se pierde acuitatea vizuală, dacă este prezentă proptoza sau dacă apare oftalmoplegie.

PUNTOS CLAVE

Sobre las complicaciones de la sinusitis frontal

.

1. Infecția se poate răspândi mai devreme, provocând o tumoare de tip vată Pott.
2. Infecția se poate răspândi ulterior și poate provoca un abces epidural, subdural sau cerebral.
3. Răspândirea ulterioară duce la cefalee acută, dar leziunile cortexului cerebral frontal sunt de obicei silențioase din punct de vedere neurologic.
4. Tomografia computerizată cu substanță de contrast este recomandată în cazurile de sinuzită frontală severă.

Acuitate vizuală sub 20/60, exoftalmie sau oftalmoplegie . Sinusurile etmoidale trebuie drenate, ghidându-se debridarea ulterioară prin intermediul constatărilor CT.

Sinuzita frontală poate fi , de asemenea , letală dacă nu este tratată corespunzător. Infecția se poate răspândi anterior în fusul frontal, provocând un abces subperiostal care poate duce la edeme cu puncție pe frunte. Această complicație a fost numită tumoră Pott *cu* aspect de vată .

Infecția se poate răspândi și mai mult . În special la adolescenții de sex masculin, peretele posterior al sinusului frontal poate fi subțire, permițând infecției să se răspândească în spațiul epidural sau subdural. Infecția poate ajunge și la cortexul cerebral, formând un abces cerebral. Aceste complicații sunt de obicei asociate cu o cefalee frontală severă care interferează cu somnul și nu este ameliorată de aspirină. În unele cazuri, pot apărea convulsii, dar în aproape toate cazurile, abcesul cerebral frontal este neurologic silențios. Formarea abcesului în spațiul subdural sau epidural și abcesul cerebral sunt ușor de diagnosticat prin tomografie computerizată cu substanță de contrast .

Sinuzita sfenoidă este cea mai periculoasă infecție a sinusurilor . Dacă un pacient cu sinuzită sfenoidă nu răspunde rapid la antibioticele și expectorantele administrate pe cale orală, trebuie inițiată administrarea intravenoasă de antibiotice . Nafcilina și o cefalosporină de generația a treia sunt de obicei suficiente pentru acoperire (vezi subsecțiunea „ Tratament ").

Trebuie stabilit un prag scăzut pentru drenajul chirurgical . Sinusul sfenoidal este situat adânc în craniu . Pereții săi sunt adiacenți glandei pituitare, canalelor optice , durei mater și sinusurilor cavernoase . Grosimea pereților laterali ai sinusurilor sfenoidale variază . Dacă infecția se extinde dincolo de acești pereți , pacienții pot dezvolta o infecție a sinusurilor cavernoase, care afectează funcția sinusurilor al treilea și al patrulea .

1. Sinuzita sfenoidă este cea mai periculoasă formă de sinuzită.
2. Majoritatea pacienților necesită spitalizare și administrare intravenoasă de antibiotice.

PUNTOS CLAVE

Sobre las complicaciones de la sinusitis esfenoides

3. Osul sfenoid este aproape de multe structuri neurologice vitale.
4. Principala complicație este tromboza septică a sinusului cavernos.
5. Tomografia computerizată cu substanță de contrast definește locurile de afectare, inclusiv tromboza sinusului cavernos.
6. Drenajul chirurgical al sinusului este adesea necesar pentru a preveni răspândirea dincolo de pereții acestuia.

și nervul cranian V, provocând oftalmoplegie , disfuncție a nervului V [ramuri oftalmice și maxilare (hipo- sau hiperestezie)], exoftalmie și chemoză.

Cazul 5.3 a prezentat toate aceste caracteristici , plus sinuzită sfenoidă și tromboză septică a sinusului cavernos. Sinusurile intercavernoase permit răspândirea infecției de la un sinus la altul, de obicei în decurs de 24 de ore. Diagnosticul se pune cel mai ușor prin CT cu substanță de contrast . Faza venoasă incipientă după administrarea de substanță de contrast prezintă zone de contrast redus sau neuniform, îngroșarea pereților laterali și umflarea sinusurilor. Anticoagularea cu heparină în stadiile foarte incipiente ale infecției poate fi utilă , deși antibioticele intravenoase (care acoperă *S. aureus , alte* organisme gram-pozitive și organismele gram-negative, după cum este indicat) reprezintă pilonul principal al tratamentului.

Microbiologie

Următorii sunt principalii agenți patogeni asociați cu sinuzita bacteriană :

1. *S. pneumoniae și H. influenzae* (50 până la 70% în sinuzita maxilară).
2. bacterii orale aerobe gram - pozitive (*S. pyogenes , S. viridans*).
3. Ocazional, alte bacterii aerobe gram-negative din flora orală (*M. oraxella catarrhalis*).
4. *S. aureus* cel mai frecvent în afecțiunile osului etmoid și sfenoid.
5. Flora orală anaerobă (Bacteroides *melaninogenicus și* streptococi anaerobi) este mai frecventă la adulți și la pacienții cu sinuzită cronică .

PUNCTE CHEIE

Despre microbiologia și tratamentul sinuzitei

1. *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae* sunt

cele mai frecvente. Anaerobii sunt observați la adulți și în bolile cronice. *Staphylococcus aureus* este mai frecvent în boala osului sfenoid.

2. Microorganismele Gram-negative *(Pseudomonas aeruginosa)* sunt observate la pacienții cu SIDA.
3. Ciupercile *(Aspergillus)* infectează frecvent pacienții neutropenici.
4. Pragul pentru tratamentul cu antibiotice trebuie să fie scăzut. Se utilizează amoxicilină-clavulanat; acetil cefuroximă ; fluorochinolone (probleme legate de rezistență). Azitromicina nu este mai bună decât amoxicilina, iar amoxicilina nu mai este recomandată ca terapie inițială.
5. Pacienții cu infecție a sinusului frontal, etmoidal sau sfenoidal necesită frecvent spitalizare și antibiotice intravenoase (oxacilină plus o cefalosporină de generația a treia plus metronidazol).

6. Microorganisme Gram-negative mai puțin frecvente la gazda normală , mai frecvente în sinuzita cronică .
7. *Pseudomonas aeruginosa* este frecventă la pacienții cu SIDA.
8. Sinuzita fungică , cauzată în special *de Aspergillus ,* este o problemă cu o incidență mai mare la pacienții cu deficiențe imune și este mai frecvent asociată cu neutropenie.

Tratament

Expectorantele nazale sunt utile pentru prevenirea obstrucției sinusurilor în timpul infecțiilor virale ale tractului respirator superior. Picăturile nazale cu fenilefrină, în concentrație de 0,25 până la 0,5% la fiecare 4 ore, sunt eficiente, dar tratamentul care durează mai mult de 3 până la 4 zile duce la tahifilaxie sau congestie nazală de rebound. Se poate utiliza și pseudoefedrină , dar au apărut îngrijorări că acest tratament poate usca excesiv pasajele nazale și poate crește vâscozitatea secrețiilor nazale. Inhalarea cu abur ar trebui, teoretic, să îmbunătățească drenajul nazal prin desfundarea orificiului; cu toate acestea, nu există studii disponibile care să susțină acest tratament .

Eficacitatea tratamentului cu antibiotice nu a fost studiată pe larg , dar având în vedere riscul de complicații, majoritatea experților mențin un prag scăzut pentru tratamentul antibiotic . Pacienții cu sinuzită bacteriană acută pot deveni asimptomatici în ciuda puroiului persistent și a infecției active . Infecția persistentă poate duce la leziuni ireversibile ale mucoasei peretelui sinusal și la sinuzită cronică .

Durata terapiei cu antibiotice rămâne controversată . Există îndrumări rezonabile conform cărora antibioticele trebuie administrate dacă simptomele sinuzitei persistă timp de 7 până la 10 zile după debutul inițial al unei infecții virale a căilor respiratorii superioare . Prezența secrețiilor purulente, cu miros urât sau a durerilor de cap acute ar trebui, de asemenea, să determine inițierea tratamentului cu antibiotice. Niciun antibiotic nu tratează toți agenții patogeni posibili . Tratamentul trebuie continuat timp de minimum 10 zile . Tabelul 5.3 enumeră schemele orale recomandate .

1. Poate că *amoxicilina plus* acid clavulanic este medicamentul de elecție . Acesta acoperă S. pneumoniae , *H. influenzae (* inclusiv tulpinile rezistente *la* ampicilină *)* , *Moraxella catarrhalis* și *S. aureus* .
2. acetil cefalosporină de a doua generație are un spectru de activitate similar cu cel al amoxicilină-clavulanat . De asemenea, au fost recomandate multe cefalosporine orale de a treia generație .
3. Fluorochinolone (levofloxacină, gatifloxacină sau moxifloxacină)

   pneumoniae rezistent la fluorochinolone (fluorochinolonă) acoperă toți agenții patogeni majori care cauzează sinuzită bacteriană acută. Dezvoltarea S. *pneumoniae* rezistent la fluorochinolone este una dintre...

   principalele preocupări . Prin urmare, aceste antibiotice Acestea ar trebui rezervate pacienților alergici la penicilină.
4. Amoxicilina este o alternativă mai ieftină , dar are un spectru mai restrâns . Acest antibiotic a fost utilizat anterior cu

   terapia inițială , dar studii bacteriologice mai recente au relevat un procent ridicat de microorganisme care produc p-lactamază capabilă să degradeze amoxicilina.
5. Azitromicina nu este mai eficientă decât amoxicilina, dar este mai scumpă .

Pacienții cu sinuzită frontală, etmoidă și sfenoidă necesită frecvent spitalizare și terapie intravenoasă cu antibiotice pentru a preveni răspândirea infecției .

infecția se răspândește la organele vitale dincolo de pereți sinuzită. Doze mari de antibiotice care vizează microorganismul probabil trebuie administrate urgent (vezi subsecțiunea „ Microbiologie ”) . Terapie empírica trebuie să includă o penicilină rezistentă la aceasta penicilinază (fie nafcilină , fie oxacilină) în doze maxime plus o cefalosporină de generația a treia (fie ceftriaxona o cefo- taxima). T ambi é n debe instituirse o acoperire anaer ó bica cu un metronidazol intravenoso

LECTURI SUGESTIATE

Infecții ale ochilor

Benson WH, Lanier JD. Diagnosticul și tratamentul actual al ulcerelor corneene. *Curr Opin Ophthalmol.* 1998;9:45-49.

Callegan MC, Engelbert M, Parke DW, Jett BD, Gilmore MS. Endoftalmita bacteriană: epidemiologie, terapie și interacțiuni bacterie-gazdă. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:111-124.

Leibowitz HM. Ochiul roșu. *N Engl J Med* 2000:343:345-351.

Shields SR. Gestionarea bolilor oculare în asistența medicală primară. Partea

a 2-a. Cum să recunoaștem și să tratăm problemele oculare comune. *PostgradMed.* 2000;108:83-6, 91-6.

Sheikh A, Hurwitz B. Antibiotice topice pentru conjunctivită bacteriană acută: o analiză sistematică. *Br J Gen Pract.* 2001;51:473-477.

Faringită

Ebell MH, Smith MA, Barry HC, Ives K, Carey M. Examinarea clinică rațională. Are acest pacient amigdalită streptococică? *JAMA.* 2000;284:2912-2918.

Hayes CS, Williamson H. Tratamentul faringitei streptococice beta-hemolitice de grup A. *Am Fam Physician.* 2001;63:1557-1564.

Humair JP, Revaz SA, Bovier P, Stalder H. Managementul faringitei acute la adulți: fiabilitatea testelor rapide streptococice și a datelor clinice. ndings. *Arh. Intern Med.* 2006;166:640-644.

Epiglotită

Berger G, Landau T, Berger S, Finkelstein Y, Bernheim J, Ophir D. Incidența crescândă a epiglotitei acute și a abcesului epiglotic la adulți. *Am, Otolaryngol.* 2003;24:374-383.

Faden H. Schimbarea dramatică în epidemiologia epiglotitei pediatrice . *Pediatr Emerg Care.* 2006;22:443-444.

Otită externă malignă

Ismail H, Hellier WP, Barry V. Utilizarea imagisticii prin rezonanță magnetică ca modalitate imagistică principală în diagnosticul și urmărirea otitei externe maligne. *J LaryngolOtol.* 2004;118:576-579.

Rubin Grandis J, Branstetter BF 4th, Yu VL. Fața schimbătoare a otitei externe maligne (necrozante): corelații clinice, radiologice și anatomice . *Lancet Infect Dis.* 2004;4:3439.

Otita medie

Subcomitetul Academiei Americane de Pediatrie pentru Managementul Otitei Medii Acute. Diagnosticul și managementul otitei medii acute. *Pediatrics .* 2004;113:1451-1465.

Garbutt J, Jeff și DB, Shackelford P. Diagnosticul și tratamentul otitei acute mass-media: o evaluare. *Pediatrie.* 2003;112:143-149.

Rovers MM, Schilder AG, Zielhuis GA, Rosenfeld RM. Otita medie. *Lancet.* 2004:363:465-473.

Schwartz LE, Brown RB. Otită medie purulentă la adulți. *Arch Intern M ed .* 1992;152:2301-2304.

Stool S, Carlson LH, Johnson CE. Otita medie: diagnostic, tratament și utilizare judicioasă a antibioticelor. *Curr Allergy Asthma Rep.*

Sinuzită

Erkan M, Aslan T, Ozcan M, Koc N. Bacteriologia antrumului la adulți cu sinuzită maxilară cronică. *Laryngoscope.* 1994;104:321-324.

Gwaltney JM, Wiesinger BA, Patrie JT. Sinuzita bacteriană acută dobândită în comunitate ; valoarea tratamentului antimicrobian și istoricul natural. *Clin Infect Dis.* 2004:38:227-233.

Piccirillo JF. Practică clinică. Sinuzită bacteriană acută. *N Engl J Med.* 2004;351:902-910.

Scheid DC, Hamm RM. Rinosinuzita bacteriană acută la adulți: partea I. Evaluare. *Am Fam Physician.* 2004:70:1685-1692.

Tami TA. Managementul sinuzitei la pacienții infectați cu virusul imunodeficienței umane (HIV). *Ear Nose Throat J.* 1995:74:360-363.

Lew D, Southwick FS, Montgomery WW, Weber AL, Baker AS. Sinuzită sfenoidă. O analiză a 30 de cazuri. *N Engl JMed.* 1983;309:1149-1154.

Complicații ale infecțiilor urechii și nasului și gât

Ramsey PG, Weymuller EA. Complicații ale infecțiilor bacteriene ale urechilor, sinusurilor paranazale și orofaringelui la adulți. *Emerg Med Clin North Am.* 1985:3:143-160.

Southwick FS. Tromboflebită septică a sinusurilor venoase durale majore. *Curr Clin Top Infect Dis.* 1995:15:179-203.

Infecții ale sistemului nervos central 16

Timp recomandat pentru finalizare: 2 zile

Frederick Southwich, MD

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Ce straturi ale creierului alcătuiesc meningele?*
2. *Unde se află spațiul subdural?*
3. *Ce este bariera hematoencefalică și de ce este important să o luăm în considerare atunci când tratăm infecțiile sistemului nervos central?*

■ INFECȚII ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

GRAVITATE POSIBILĂ

Infecțiile sistemului nervos central care pun viața în pericol sunt adesea urgențe infecțioase. Acestea necesită tratament imediat.

Din fericire, infecțiile sistemului nervos central (SNC) nu sunt frecvente, dar sunt extrem de grave. Cortexul cerebral și măduva spinării sunt limitate la craniu și canalul spinal osos . Prin urmare, inflamația și edemul au consecințe devastatoare, producând frecvent infarct tisular, care la rândul său duce la sechele neurologice permanente sau la deces.

Pentru a înțelege patogeneza și consecințele clinice ale infecțiilor SNC , este important să existe cunoștințe practice de neuroanatomie și neurofiziologie de bază .

Cortexul cerebral și măduva spinării sunt suspendate și scăldate de lichidul cefalorahidian (LCR), care este produs de plexul coroidian care căptușește pereții ventriculelor cerebrale și este reabsorbit de acesta . Vilozitățile arahnoidiene se drenează într-o venă lungă pe linia mediană, sinusul sagital superior. Cortexul și măduva spinării sunt înconjurate de trei straturi de țesut numite meninge. Cele două straturi cele mai apropiate de cortex se numesc pia mater (care acoperă direct cortexul cerebral) și arahnoida . Aceste straturi alcătuiesc leptomeningele . Al treilea strat, dura mater (pahimeningele), servește ca stratul cel mai exterior (Figura 6.1). LCR curge între pia mater și arahnoida în spațiul subarahnoidian.

Infecțiile sistemului nervos central sunt clasificate în funcție de locul infecției . Infecția cortexului cerebral se numește encefalită, iar infecția meningelui se numește meningită. Abcesele se formează de obicei în trei locații din sistemul nervos central: cortexul cerebral, unde se numesc abcese cerebrale; între dura mater și arahnoidă, unde se numesc abcese subdurale; sau imediat în afara durei mater, unde formează abcese epidurale.

Capilarele creierului și ale măduvei spinării diferă de cele din alte regiuni ale corpului. Joncțiunile strânse care leagă celulele endoteliale ale vaselor din această regiune sunt mai puțin permeabile decât cele ale altor vase din alte părți ale corpului . Permeabilitatea limitată a vaselor SNC formează o barieră fiziologică denumită în mod obișnuit bariera hematoencefalică . Această barieră protejează SNC de agenții patogeni invadatori și de substanțele toxice . Cu toate acestea, impermeabilitatea capilarelor SNC nu numai că conferă un efect protector, dar previne și pătrunderea imunoglobulinelor, complementului și antibioticelor . Prin urmare, dacă un agent patogen traversează bariera hematoencefalică, mecanismul inițial de apărare al gazdei va fi modificat , ceea ce explică parțial progresia rapidă și consecințele severe ale infecțiilor SNC. Antibioticele utilizate pentru tratarea infecțiilor sistemului nervos central trebuie să poată penetra bariera hematoencefalică și...

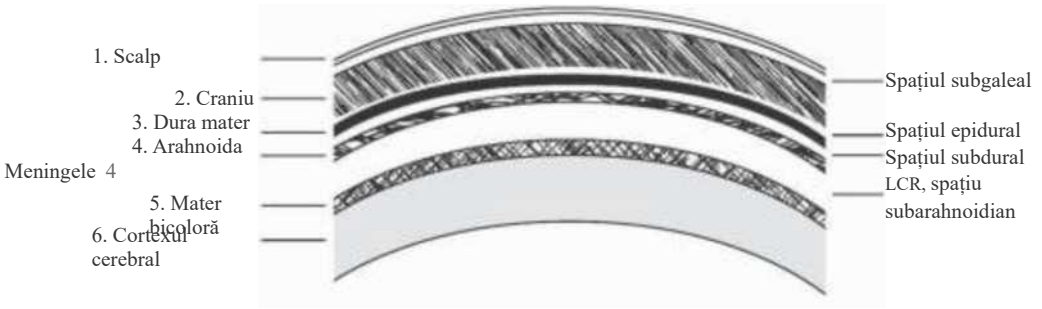


Figura 6.1. Descriere schematică a spațiilor subgaleal, epidural, subdural și subarahnoidian din sistemul nervos central.

Deoarece penetrarea tuturor antibioticelor este împiedicată , sunt necesare doze maxime (uneori numite „ doze meningeale ") pentru a vindeca infecțiile SNC .

■ MENINGITĂ

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care sunt principalele infecții care cauzează meningita bacteriană?*
2. *Care sunt semnele și simptomele care ridică posibilitatea apariției meningitei?*
3. *Dacă se ia în considerare un diagnostic de meningită, ce test cheie ar trebui efectuat?*
4. *Ce caracteristici ale lichidului cefalorahidian sunt utile în diferențierea meningitei virale de cea bacteriană?*
5. *Care sunt complicațiile asociate cu meningita bacteriană?*
6. *Pe lângă administrarea promptă a antibioticelor, ce modalitate terapeutică poate îmbunătăți prognosticul meningitei bacteriene?*

MENINGITA BACTERIANĂ

Meningita bacteriană rămâne una dintre cele mai temute și periculoase boli infecțioase cu care se poate confrunta un medic . Această formă de meningită constituie o adevărată urgență infecțioasă. Este esențial ca medicul să pună diagnosticul adecvat și să inițieze prompt terapia cu antibiotice. Minutele pot face diferența dintre viață și moarte în cazul meningitei bacteriene. Progresia rapidă a bolii nu lasă timp pentru consultarea manualelor și decizia privind tratamentul adecvat. Pentru a asigura cel mai bun rezultat, fiecare clinician are nevoie de o înțelegere de bază a meningitei bacteriene și a tratamentului acesteia .

Epidemiologie și cauze

Odată cu apariția vaccinului împotriva *Haemophilus influenzae tip B* (Hib) , incidența meningitei bacteriene la copii a scăzut semnificativ în Statele Unite . Meningita bacteriană este acum în primul rând o boală a adulților . Vaccinul pneumococic este cel mai utilizat la pacienții vârstnici .
De asemenea, promite să reducă incidența meningitei la adulții cu vârsta de 65 de ani și peste și la cei cu boli cronice .

Meningita bacteriană nu este o boală raportată frecvent în Statele Unite și, prin urmare, nu este disponibilă o incidență exactă, dar există o estimare aproximativă de 3 până la 4 persoane la o populație de 100.000. În țările subdezvoltate, incidența este de cel puțin 10

ori mai mare, reflectând condițiile de supraaglomerare și lipsa programelor de vaccinare , precum și a altor măsuri preventive de sănătate publică .

Meningita bacteriană dobândită în comunitate la copii și adulți este cauzată în principal de patru agenți patogeni (Tabelul 6.1):

1. ***Streptococcus pneumoniae.*** *S. pneumoniae* este cea mai frecventă cauză de meningită dobândită în comunitate în Statele Unite . În alte părți ale lumii, *predomină Neisseria meningitidis .* În primul rând , *S. pneumoniae* provoacă infecții la nivelul urechii , *sinusurilor* sau plămânilor, apoi se răspândește în fluxul sanguin , unde se implantează în meninge. *S. pneumoniae* este , de asemenea, cea mai frecventă cauză de meningită recurentă la pacienții cu scurgere de lichid cefalorahidian în urma unui traumatism cranio-cerebral .
2. ***Neisseria meningitidis.*** *N. meningitidis* poate provoca o infecție izolată, sporadică sau o epidemie. *N. meningitidis* infectează mai întâi nazofaringele, producând iritații ale gâtului . La persoanele care

Tabelul 6.1. Cauzele meningitei bacteriene la adulți

	Comunitate (%)	Nosocomics (%)
Streptococcus pneumoniae	38 de ani	8
bacili Gram-negativi	4	38 de ani
Neisseria meningitidis	14	1
Listeria spp.	11	3
Estreptococos	7	12
Stafilococul auriu	5	9
Haemophilus influenzae	4	4

Le lipsesc anticorpii antimeningococici ; transportul nazofaringian poate fi urmat de bacteriemie și invazia meningelui . Mediile aglomerate , cum ar fi căminele universitare sau locurile de antrenament militar, cresc riscul de răspândire a N. meningitidis . *Epidemiile apar* de obicei în lunile de iarnă, când transmiterea de la persoană la persoană prin secreții este mai frecventă . Pacienții cu defecte ale - componentelor terminale ale complementului prezintă , de asemenea, un risc crescut de infecție meningococică sporadică .

3. ***Listeria monocytogenes.*** *L. monocytogenes* infectează pe Acest lucru este valabil mai ales pentru persoanele cu imunitate celulară slăbită, inclusiv femeile însărcinate, nou-născuții, pacienții care iau medicamente imunosupresoare sau persoanele infectate cu HIV. Persoanele cu vârsta peste 60 de ani pot prezenta, de asemenea, un risc crescut de a dezvolta Listeria . Această formă de meningită se contractă prin ingerarea *de alimente* contaminate . Contaminarea severă cu Listeria poate *apărea* atunci când alimentele sunt depozitate pentru perioade lungi de timp la 4°C, deoarece microorganismul se poate dezvolta în medii reci . *Listeria* poate *contamina* brânzeturile moi. pasteurizate și alte produse lactate procesate în mod necorespunzător. Număruri mari ale acestui microorganism au fost găsite și în cârnații și peștele procesate necorespunzător. Când *Listeria* pătrunde în tractul gastrointestinal, aceasta poate invada silențios mucoasa gastrointestinală, poate pătrunde în fluxul sanguin și poate infecta meningele.
4. ***Haemophilus influenzae.*** Înainte ca administrarea vaccinului Hib să devină comună , *H. influenzae* era cel mai frecvent agent patogen care cauza meningita la copii ; cu toate acestea, meningita cauzată de acest microorganism este mai puțin frecventă în zilele noastre .

Cauzele meningitei bacteriene la nou-născuți reflectă microorganismele cu care au intrat în contact în timpul trecerii prin canalul de naștere. *Escherichia coli* este cea mai frecventă cauză a meningitei neonatale, urmată de streptococii de grup B.

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia și cauzele meningitei bacteriene

1. Mai presus de toate, este o boală a adulților.

2. Bolile dobândite în comunitate sunt legate de patru agenți patogeni principali:

a) *Streptococcus pneumoniae* este cel mai frecvent. Meningita apare după bacteriemia auriculară, sinusală sau pulmonară. De asemenea, este asociată cu scurgeri cronice de lichid cefalorahidian.

b) *Neisseria meningitidis* începe odată cu colonizarea nazofaringelui. Unele cazuri sporadice sunt asociate cu defecte terminale ale complementului . Focarele apar în medii aglomerate, cum ar fi căminele și taberele de antrenament militar.

c) Listeria *monocytogenes* apare la nou-născuți, femei însărcinate și pacienți imunocompromiși . Se contractează prin consumul de alimente refrigerate contaminate.

d) *Haemophilus influenzae* a fost cea mai frecventă cauză de meningită la copii. După administrarea pe scară largă a vaccinului *împotriva H. influenzae de tip* B, acum este rară.

3. Nou-născuții dezvoltă meningită cauzată de streptococi - gram-negativi și de grup B.

4. Meningita nosocomială este de obicei asociată cu neurochirurgia sau plasarea unui tub de ventriculostomie. Este cauzată de bacioane gram-negative, *Staphylococcus aureus ,* enterococi, *S. epidermidis, Bacillus subtilis* și corinebacterii.

Meningita bacteriană nosocomială a crescut în frecvență de la mijlocul anilor 1980. Această creștere a incidenței se explică printr-un număr mai mare de a pacienților supuși unor proceduri neurochirurgicale și a celor cărora li se plasează hardware în ventriculele cerebrale . Bacteriologia meningitei nosocomiale este foarte diferită de cea a meningitei dobândite în comunitate. Predomină bacilele Gram-negative, *E. coli și Klebsiella fiind* cele mai frecvente . *Staphylococcus aureus* și streptococii sunt alți agenți patogeni frecvenți .

(A se vedea tabelul 6.1.) Pacienții cărora li se instalează un șunt ventricular pot dezvolta meningită din cauza contaminării tubului de șunt din plastic . Cei mai frecvent întâlniți agenți patogeni sunt *S. epidermidis , S. aureus ,* enterococi, *Bacillus subtilis* și corynebacterium (numiți anterior difteroizi).

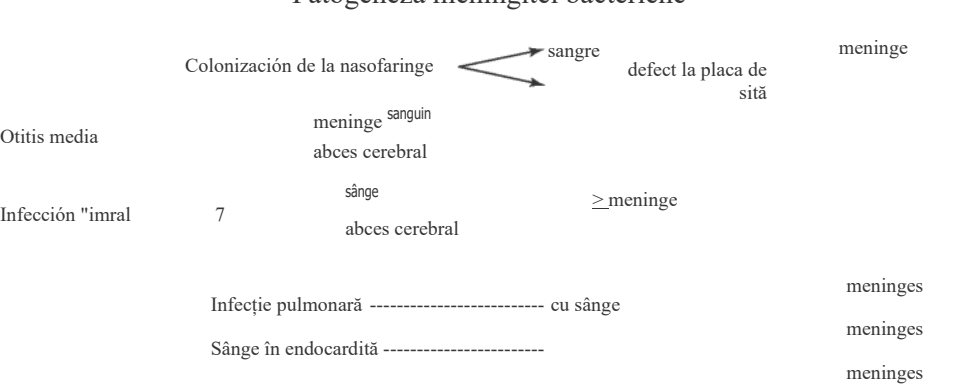


Figura 6.2. Căi de invazie bacteriană a meningelui.

Patogeneză

Meningita bacteriană își are originea, de obicei, în sânge. Infecțiile primare ale urechilor , sinusurilor, gâtului, plămânilor, inimii și tractului gastrointestinal pot provoca bacteriemie și, rareori, bacteriile transmise prin sânge pătrund în spațiul subarahnoidian (Figura 1).

6.2) Bacteriile transmise prin sânge pot pătrunde în creier prin sinusurile venoase mari. Bacteriile se pot apoi coloniza de-a lungul acestor canale venoase.

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza meningitei bacteriene

1. Microorganismele infecțioase pătrund în spațiul subarahnoidian și lichidul cefalorahidian (LCR)

a) cel mai frecvent prin bacteriemie, pătrunzând prin canalele venoase mari;
b) prin răspândire nazofaringiană printr-o scurgere de LCR cauzată de un defect al plăcii cribriforme sau de o fractură a bazilării craniene; sau
c) răspândirea directă a unui abces cerebral sau a unei infecții sinusale.

2. Creșterea rapidă are loc în LCR deoarece bariera hematoencefalică blochează intrarea imunoglobulinelor și a complementului.

3. Inflamația deteriorează bariera hematoencefalică, crescând permeabilitatea, permițând proteinelor să pătrundă în fluxul sanguin și împiedicând transportul glucozei.

4. Edemul cerebral progresiv, creșterea presiunii în LCR și scăderea fluxului sanguin cerebral duc la leziuni ischemice ireversibile. Mai rar, bacteriile pot pătrunde în LCR printr-o ruptură a lamei cribriforme sau printr-un defect la baza craniului în urma unei fracturi bazilare a craniului . Pacienții cu traumatisme craniene pot dezvolta o scurgere de LCR în aceste locuri, iar bacteriile din nazofaringe sau urechea medie, în special *Pneumocystis pneumoniae*, se pot infiltra prin scurgere în spațiul subarahnoidian. Pacienții care dezvoltă abcese cerebrale secundare otitei medii și mastoiditei sau sinuzitei bacteriene pot dezvolta rareori meningită *din cauza răspândirii* directe *a* bacteriilor din abces în spațiul subarahnoidian.

Deoarece bariera hematoencefalică blochează intrarea imunoglobulinelor și a complementului, bacteriile sunt capabile să crească nestingherite de sistemul imunitar. răspunsul imun al gazdei în stadiile incipiente ale infecției Pe măsură ce numărul de microorganisme crește , leucocitele polimorfonucleare (PMN) sunt atrase de situs. Pe măsură ce aceste celule încearcă să distrugă microorganismele, PMN-urile se dezintegrează frecvent , eliberând produse toxice de oxigen , enzime proteolitice și citokine inflamatorii. Aceste produse provoacă necroză și edem al țesutului înconjurător.

Răspunsul inflamator pronunțat în spațiul subarahnoidian deteriorează microvascularizația cerebrală, crescând permeabilitatea barierei hematoencefalice. Scurgerea de sânge din vasele afectate crește nivelul proteinelor din LCR . Inflamația la suprafața cortexului cerebral poate induce vasculită și ocluzia arterelor mici Pe lângă venele corticale, provocând un eveniment cerebrovascular. Inflamația arahnoidei și a piei mater modifică transportul glucozei către această regiune , reducând nivelurile de glucoză din LCR . Inflamația spațiului subarahnoidian poate împiedica fluxul LCR și poate produce hidrocefalie. Inflamația deteriorează celulele neuronale din cortexul cerebral și produce edem cerebral. Consecințele finale ale inflamației severe și ale invaziei bacteriene a meningelui sunt creșterea presiunii intracraniene , scăderea fluxului sanguin cerebral și hipoxia cortexului cerebral , ducând la leziuni .

CAZUL 6.1

Un director de vânzări în vârstă de 47 de ani, cu doi copii, a ajuns la camera de gardă în comă profundă. Avea antecedente de infecții ale urechii recurente încă de la vârsta de 12 ani. Cu trei zile

înainte de internarea în spital, pacientul se plânsese de dureri ascuțite în urechea stângă. A folosit picături pentru urechi prescrise de medicul local, iar durerea s-a diminuat peste noapte. În după-amiaza precedentă, s-a prezentat la camera de gardă plângându-se de dureri de cap și o senzație de dezorientare. La o oră după ce a început durerea de cap, a început să vomite și a făcut-o de cinci ori în timpul nopții. În dimineața internării, soția sa a raportat că părea letargic. Nu a mers la serviciu și a dormit cea mai mare parte a dimineții. S-a trezit în jurul prânzului, dar nu și-a recunoscut soția. A început să vorbească incoerent și era foarte neliniștit. Până la ora 16:00, nu mai răspundea când soția sa l-a strigat pe nume și a fost dus la camera de gardă.

Examenul fizic a relevat o temperatură de 40°C, o tensiune arterială de 140/100 mmHg, un puls de 140 de bătăi pe minut și o frecvență respiratorie de 20 de respirații pe minut. Bărbatul părea foarte bolnav, nu răspundea la numele său și își mișca membrele doar ca reacție la durerea severă.

Urechile pacientului erau blocate bilateral cu cerumen. Pupilele erau dilatate până la 8 mm, dar reactive la lumină. Marginile discului optic erau plate. Gâtul era marcat de rigid, fiind prezente semnele Kernig și Brudzinski. Sforăitul difuz, raucos, era evident în toate câmpurile pulmonare. Nu s-au observat leziuni cutanate. Un examen neurologic nu a relevat anomalii ale nervilor cranieni. Reflexele erau simetrice, iar pacientul avea mișcare la toate extremitățile.

Testele de laborator au relevat un număr periferic de leucocite de 19.500/mm³ cu 39,0 % leucocite polimorfonucleare (PMN), 50% forme de bandă, 6,0 % limfocite și 5% monocite. Hematocritul a fost de 35,5%, iar o radiografie toracică (CXR) nu a evidențiat infiltrate .

O puncție lombară a fost efectuată în departamentul de urgență . Presiunea de deschidere a LCR a fost de 560 mmHg (normal: 70 până la 180 mmHg). Analiza LCR a arătat un număr de leucocite de 9.500/mm³ (950 % PMN), proteine de 970 mg/dl (normal: 14 până la 45 mg/dl) și glucoză de 25 mg/dl, cu o glicemie concomitentă de 210 mg/dl (normal: 50 până la 75 mg/dl, de obicei două treimi din glicemia). Colorația Gram a LCR a evidențiat diplococi Gram-pozitivi, în formă de lancetă. S. pneumoniae a crescut atât în LCR, cât și în hemoculturi.

Manifestări clinice ale meningitei bacteriene

Pentru a înțelege că meningita este de obicei rezultatul răspândirii hematogene a unei infecții primare , medicul trebuie să se intereseze despre antecedentele pacientului de infecții ale urechii , nasului și gâtului , pe lângă simptomele pneumoniei . În cazul 6.1, meningita a fost precedată de otită medie .

Cazul 6.1 a prezentat multe simptome tipice meningitei . De obicei , pacienții cu meningită bacteriană au simptome de infecție a tractului respirator superior sau a urechii , care sunt întrerupte brusc de o febră mai acută , însoțită de unul sau mai multe simptome „ meningeale ″.

Cefaleea este de obicei acută și persistentă, adesea raportată ca fiind cea mai gravă durere de cap experimentată vreodată. Durerea generalizată este norma, reflectând inflamația difuză a meningelui. Durerea poate iradia în josul gâtului. Asparagina și alte medicamente fără prescripție medicală sunt de obicei ineficiente.

Rigiditatea gâtului este frecvent observată și este o consecință a inflamației meningeale care precipită spasme musculare în partea din spate a gâtului.

Așa cum s-a observat în cazul 6.1, vărsăturile sunt un simptom frecvent . Cauza vărsăturilor este neclară, dar acestea pot fi secundare iritației trunchiului cerebral și/sau presiunii intracraniene crescute , sau ambelor .

O stare alterată de conștiență se dezvoltă de obicei la câteva ore după debutul durerii de cap. Așa cum s-a observat în cazul 6.1 , poate fi dificil să se trezească pacientul, iar uneori pacientul pare confuz și dezorientat . Membrii familiei așteaptă adesea surprinzător de mult timp înainte de a se îngrijora suficient pentru a duce pacientul la spital. Din fericire, astfel de întârzieri agravează semnificativ prognosticul meningitei bacteriene. În cele mai severe cazuri , pierderea conștienței poate fi însoțită de crize de tip „grand mal" sau convulsii focale.

El

Examenul fizic relevă de obicei febră mare sau hipotermie . Două manevre , pe lângă testul simplu de rigiditate a gâtului, sunt utilizate în general pentru a evalua inflamația meningeală :

1. Semnul Brudzinski este provocat prin flexarea gâtului înainte. Această mișcare întinde meningele , iar un pacient cu inflamație meningeală îi rezistă .
   Acest lucru se datorează faptului că manevra produce durere acută .
2. Semnul Kernig necesită îndoirea genunchiului la un unghi de 45 de grade în timp ce pacientul se află în decubit dorsal . Pe măsură ce genunchiul este îndreptat, un pacient cu iritație meningeală va rezista acestei mișcări.
   plângându-se de dureri în partea inferioară a spatelui sau în musculatura ischiogambieră .

Deși evidențiate ca descoperiri cheie în aproape toate manualele , rigiditatea cervicală și semnele Kernig și Brudzinski nu s-au dovedit a fi indicatori sensibili ai meningitei. Exacerbarea cefaleei cu mișcarea rapidă a capului (clătinarea capului) poate fi o constatare mai sensibilă .

Trebuie efectuată o examinare atentă a urechilor , nasului și gâtului . În cazurile de S. pneumoniae și H. influenzae pot fi descoperite semne de otită medie (lipsă de strălucire a membranei timpanice, lichid în spatele timpanului) , sau în cazurile de N. *meningitidis se* poate *observa eritem faringian* . *Nasul* trebuie examinat cu atenție pentru a depista secreții nazale clare, sugestive pentru o scurgere de LCR. Cu toate acestea, inflamația meningeală închide de obicei temporar scurgerea de LCR la prezentare ; această scurgere devine evidentă numai după ce pacientul își revine . Pasajul nazal și faringele posterior pot dezvălui, de asemenea, secreții purulente, sugestive pentru sinuzită, o infecție care produce mai rar meningită.

Auscultația inimii poate releva un suflu diastolic , indicând insuficiență aortică , ceea ce sugerează puternic endocardita bacteriană ca infecție primară care cauzează meningita. Aproape toate cazurile de endocardită complicată de meningită rezultă din infecția cu * *NEISSERIA aureus* * .

Examenul pulmonar poate releva semne de pneumonie (expansiune pulmonară asimetrică , sunete respiratorii bronhoveziculare , crepituri, egofonie și matitate la percuție) ,

ceea ce face ca *S. pneumoniae* să fie cea mai probabilă cauză . La toți pacienții cu meningită, trebuie efectuată o radiografie toracică pentru a exclude pneumonia .

Trebuie efectuată o examinare amănunțită a pielii , în căutarea leziunilor purpurice . Petețiile și purpura sunt cel mai frecvent întâlnite la pacienții cu boală meningococică, dar pot fi întâlnite și în endocardita cu S. *aureus* și infecțiile *cu echovirus sau rahitism* (vezi Capitolul 13). La pacienții asplenici , *sepsisul* pneumococic sau cu H. *influenzae* este adesea asociat cu coagulare intravasculară diseminată și leziuni peteșiale . Dezvoltarea *peteşiilor* sau a purpurei este de obicei un semn de prognostic slab .

În cele din urmă , și cel mai important , trebuie efectuat un examen neurologic .

trebuie descrisă cu atenție. Nivelul exact al funcției neurologice trebuie documentat prin determinarea unui scor pe Scala Glasgow a Comei (Tabelul 6.2). Nivelul de conștiență la internare este un criteriu important pentru utilizarea corticosteroizilor și, de asemenea, un indicator prognostic util . Pacienții care nu răspund la durerea profundă (scor Glasgow 3) au o rată a mortalității mai mare decât pacienții care răspund la voce (scor Glasgow 10-15).

În continuare , nervii cranieni trebuie evaluați. Paralizia din vedere laterală , rezultată din disfuncția celui de-al cincilea nerv cranian, poate duce la creșterea presiunii intracraniene . Constatările focale, cum ar fi hemipareza, răspunsul pupilar asimetric la lumină sau alte deficite unilaterale ale nervilor cranieni , sunt mai puțin frecvente în meningita bacteriană și ridică posibilitatea unei ...

Tabelul 6.2. Scorul de comă Glasgow [1 1]

E: Deschiderea	Spontan	4
	Răspunde la instrucțiuni verbale	3
	Răspuns la durere	2
	Nu există deschiderea ochilor	1
V: Cel mai bun verbal	Orientat	5
	Confuz	4
	Cuvinte nepotrivite	3
	Sunete incomprehensibile	2
	Nu există niciun răspuns verbal	1
M: Cel mai bun barcă cu motor	Respectați instrucțiunile	6
	Răspuns localizat la durere	5
	Reacția de retragere la durere	4
	Flexia în fața durerii	3
	Extensie în fața durerii	2
	Nu există răspuns motor	1

[a] Cel mai slab scor posibil este 3; cel mai bun scor posibil este 15. Fiecare categorie trebuie punctată individual (de exemplu , E4V5M6. Interpretare: > 13 = leziune cerebrală ușoară; 9 până la 12 = leziune cerebrală moderată; < X = leziune cerebrală severă).

PUNCTE CHEIE

meningitei

bacteriene

1. Infecție a căilor respiratorii superioare sau a urechii, întreruptă de apariția bruscă a simptomelor meningeale:
   a) Cefalee generalizată severă
   b) Rigiditatea gâtului
   c) Vomă
   d) Stare mentală depresivă

2. Constatări fizice:
   a) Semnul lui Brudzinski (flexia gâtului) și semnul lui Kernig (ridicarea piciorului drept) sunt insensibile; manevra de clătinare a capului poate avea o sensibilitate mai mare.
   b) Examinare anormală a urechii *(Streptococcus pneumoniae sau* Haemophilus *influenzae),* eritem faringian *(Neisseria meningitidis)* sau secreții nazale transparente rezultate în urma unei scurgeri de lichid cefalorahidian (*S. pneumoniae).*
   c) peteșiale sau purpurice sunt, de asemenea, observate mai frecvent la *N. meningitidis,* în infecția cu rahitism, echovirus 9, *Staphylococcus aureus* și sepsis asplenic.
   d) Examenul neurologic trebuie să caute semne focale (care sugerează o leziune care ocupă spațiu) și să evalueze starea mentală (scorul Glasgow Coma Scale este un factor

prognostic important). Constatările edemului papilar la examenul oftalmoscopic sunt mai puțin frecvente în meningită și indică de obicei prezența unei leziuni care ocupă spațiu .

Este important de reținut că meningita la persoanele foarte tinere sau foarte vârstnice nu se prezintă cu aceste semne și simptome clasice . La persoanele în vârstă, debutul meningitei este adesea mai insidios . Cele mai timpurii simptome sunt de obicei febra și alterarea stării mentale. Semnele meningeale sunt raportate mai rar, iar mulți pacienți vârstnici au rigiditate cervicală ca urmare a osteoartritei, a unui accident vascular cerebral vechi sau a bolii Parkinson. Medicul trebuie să aibă un indice ridicat de suspiciune și să excludă agresiv posibilitatea meningitei bacteriene la un pacient vârstnic cu febră și confuzie . La pacienții foarte tineri, meningita neonatală și infantilă se prezintă pur și simplu ca febră și iritabilitate. Nu se obține niciun istoric medical și, ca o consecință a acestui fapt, o puncție lombară trebuie inclusă în testele de febră ale tuturor pacienților tineri.

Diagnostic

Testul critic pentru diagnosticarea meningitei este puncția lombară . Dacă meningita este inclusă în diagnosticul diferențial, trebuie efectuată o puncție lombară . Foarte des , medicii solicită o tomografie computerizată (CT) înainte de a efectua o puncție lombară , amânând inutil investigațiile diagnostice adecvate .

Dacă nu există deficite neurologice focale evidente și dacă nu se observă edem papilar la examenul oftalmoscopic , atunci în siguranță o puncție lombară (figura 6.3) Principala excepție o reprezintă pacienții cu SIDA sau cei care primesc imunosupresoare. Acești pacienți prezintă mai frecvent leziuni care ocupă spațiul cortical.

În momentul puncției lombare, presiunea LCR trebuie documentată cu ajutorul unui manometru . În cazurile de meningită bacteriană, presiunea LCR este aproape întotdeauna crescută , iar o creștere mare sugerează edem cerebral sever, resorbție defectuoasă sau ambele.

Analizele celulare și biochimice ale LCR sunt foarte utile în stabilirea celei mai probabile cauze a meningitei (Tabelul 6.3).

Pacienții cu meningită bacteriană care nu au primit anterior antibiotice au un număr crescut de leucocite, cu peste 90 % PMN în LCR . Pacienții cu L. *monocytogenes pot* avea un procent scăzut de PMN. *Listeria* crește și supraviețuiește în citoplasma celulelor gazdă , o afecțiune care poate stimula răspunsul monocitar în LCR la unii pacienți . Pacienții care au primit terapie cu antibiotice înainte de puncția lombară pot avea , de asemenea, un procent redus de PMN.

Deoarece meningita bacteriană produce o inflamație marcată a meningelui, transportul glucozei este împiedicat, iar glucoza din LCR este de obicei scăzută ("
„hipoglicoree". De obicei, concentrația de glucoză din LCR este de aproape două treimi din glicemia ;

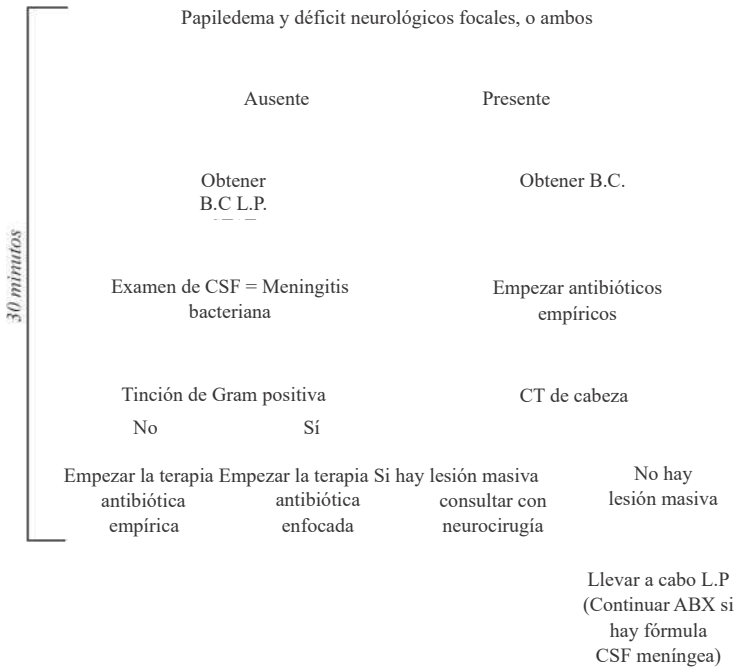


Figura 6.3. Manejo inicial por sospecha de meningitis bacteriana, adaptada de Mandell GL, Bennett JL, Dolin R. *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases.* Filadelfia, PA: Churchill Livingstone; 2000.

Cuadro 6.3. Perfiles del líquido cefalorraquídeo en las infecciones del sistema nervioso central

Tipo de infección	Tipo de WBC	Glucosa[a]	Proteínas
Bacteriana no tratada	Leucocitos polimorfonucleares	Baja (con frecuencia <25 mg/dl)	Elevadas (150 a 1 000 mg/dl)
Tuberculosa, micótica, bacteriana tratada	Linfocitos	Baja	Moderadamente elevadas (80 a 500 mg/dl)
Viral	Linfocitos	Normal (baja en las paperas tempranas)	Moderadamente elevadas (por lo general, <150 mg/dl)
Parameníngea (absceso cerebral)	Leucocitos polimorfonucleares o	Normal	Normales o un poco elevadas

■ Con frecuencia casi dos terceras partes del nivel en sangre del paciente.

WBC = glóbulos blancos.

Obțineți glicemia în momentul punctiei lombare pentru a evalua mai precis nivelul glucozei din LCR. La pacienții cu meningită pneumococică , nivelurile de glucoză din LCR sub 25 mg/dl sunt asociate cu un prognostic clinic mai slab .

Ca o consecință a deteriorării inflamatorii a vaselor de sânge din meninge , sângele se infiltrează în lichidul cefalorahidian , producând o creștere a concentrației de proteine . Aceste concentrații pot ...

Nivelurile LCR pot ajunge la 1000 mg/dl în unele cazuri, iar nivelurile de proteine depășesc aproape întotdeauna concentrația normală la adulți de 50 mg/dl în cazurile de meningită bacteriană.

Combinația dintre PMN , conținut scăzut de glucoză și conținut ridicat de proteine în LCR este aproape întotdeauna rezultatul meningitei bacteriene, iar găsirea acestei formule în LCR garantează tratamentul cu antibiotice .

Pe lângă numărul de celule, nivelurile de glucoză și proteine din LCR, sunt necesare colorația Gram și cultura LCR . În peste 75% din cazurile de meningită bacteriană, colorația Gram este pozitivă. Excepția o reprezintă cazurile care implică *L. monocytogenes. Deoarece acest microorganism rămâne de obicei intracelular, colorația Gram este pozitivă doar în 25% din cazuri. Testele de aglutinare cu latex pentru H. influenzae, S. pneumoniae și N. meningitidis pot* fi solicitate la pacienții cu colorație Gram negativă . *Cu toate acestea* , trebuie *remarcat faptul* că sensibilitatea acestor teste este oarecum variabilă, iar un test de aglutinare cu latex negativ nu exclude posibilitatea meningitei bacteriene . „ Cultura LCR trebuie inoculată imediat după puncția lombară și , în absența antibioticelor , ”

În ciuda descoperirilor anterioare, acesta rămâne cel mai sensibil test de diagnostic. În plus , o cultură pozitivă permite testarea sensibilității la antibiotice , ceea ce este foarte important pentru ghidarea tratamentului *S. pneumoniae* și al agenților patogeni enterici .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul meningitei bacteriene

1. Dacă se suspectează meningita, trebuie efectuată o puncție lombară.
2. Dacă nu există deficite neurologice și edem papilar, se poate efectua o puncție lombară înainte de tomografia computerizată.
3. inițială a lichidului cefalorahidian (LCR) trebuie măsurată; aceasta este frecvent crescută.
4. Formula LCR este foarte utilă în determinarea dacă un pacient are meningită bacteriană. Meningita bacteriană este sugerată de prezența
   a) peste 90% leucocite polimorfonucleare (cu excepția *Listeria),*
   b) niveluri crescute de proteine în LCR (de obicei 150 până la 1000 mg/dl) și
   c) glicemie scăzută în LCR [mai puțin de două treimi din valoarea sanguină (mai puțin de 25 mg/dl este un prognostic pentru un prognostic slab)].
5. Colorația Gram a LCR este pozitivă în peste 75% din cazuri (cu excepția a 25% din cazuri în cazul *Listeria).*
6. Hemoculturile și LCR permit testarea sensibilității la antibiotice.

Tratament

Evaluarea și administrarea terapiei antibiotice trebuie să aibă loc în decurs de 30 de minute dacă se suspectează puternic meningita bacteriană . În cazurile în care este evident un deficit neurologic focal sau este prezent edem papilar, trebuie instituită terapia antibiotică empirică *înainte de* să se trimită pacientul la o tomografie computerizată (Figura 6.3). Înainte de începerea tratamentului cu antibiotice, trebuie prelevate probe de sânge pentru cultură ; acestea dezvăluie de obicei cauza bolii. Tratamentul antibiotic empiric este, de asemenea, necesar dacă colorația Gram a LCR este negativă .

Terapia empirică depinde de vârsta și starea imună a pacientului, precum și de natura nosocomială a infecției .

meningită comunitară (Tabelul 6.1). La pacienții cu meningită comunitară cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 60 de ani , se recomandă doze maxime de cefalosporină de generația a treia (ceftriaxonă sau cefotaximă). (Pentru doze, vezi Tabelul 6.4.) Dacă pacientul este grav bolnav, vancomicina trebuie adăugată la acest regim pentru a acoperi posibilitatea apariției *X. pneumoniae* rezistent la penicilină (vezi Capitolul 4 pentru o discuție completă despre *X. pneumoniae* rezistent LA penicilină). La pacienții cu o reacție de hipersensibilitate imediată la penicilină sau antecedente de alergie la cefalosporine, se recomandă vancomicina. La pacienții vârstnici cu vârsta de 60 de ani și peste , dozele maxime de ampicilină trebuie adăugate la cefalosporina de generația a treia pentru a acoperi infecția *cu L. monocytogenes* . Acest microorganism nu este sensibil la cefalosporine, iar penicilina sau ampicilina reprezintă tratamentul de elecție. Pentru gazdele imunocompromise , se recomandă o cefalosporină de generația a treia, ampicilină și vancomicină pentru terapia empirică . La pacienții post - neurochirurgicali sau la pacienții cu șunt de lichid cefalorahidian , se recomandă vancomicină și ceftazidimă sau cefepimă.

Odată ce bacteria specifică a fost identificată , regimul antibiotic poate fi concentrat . Tabelul 6.4 prezintă schemele recomandate pentru fiecare agent patogen major .

X. pneumoniae rezistent la penicilină reprezintă o preocupare deosebită , având în vedere prevalența ridicată a acestor tulpini și penetrarea slabă a antibioticelor prin bariera hematoencefalică. Tulpinile moderat rezistente (concentrația minimă inhibitorie a penicilinei x 0,1 până la 1 pg/ml) se pot ameliora inițial sub terapia cu penicilină; cu toate acestea, pe măsură ce integritatea barierei hematoencefalice se îmbunătățește, pacientul poate recidiva ca o consecință a nivelurilor reduse de penicilină în LCR . Din acest motiv , se recomandă o doză mare de ceftriaxonă sau cefotaximă pentru meningita cauzată de *S. pneumoniae moderat rezistent* , deoarece aceste cefalosporine ating niveluri mai ridicate în LCR .

Cuadro 6.4. Tratamiento antibiótico para la meningitis bacteriana

Microorganismo	Antibiótico	Dosis	Opción
Xtreptococcus pneumoniae (penicilina MIC < 0.1 gg/ml)	Penicilina Ceftriaxona Cefotaxima	20 a 24 x 10^6 U diarias, divididas c/4 h 2 a 4 g diarios, divididos c/12 h	Cloranfenicol: 4 a 6 g diarios, divididos c/6 h
Xtreptococcus pneumoniae (MIC > 0.1 gg/ml)	Vancomicina, más rifampicina 300 mg c/12 h	2 g diarios, divididos c/12 h	Cloranfenicol
Neisseria meningitidis	Penicilina	20 a 24 x 10^6 U diarias, divididas c/4 h	Ceftriaxona Cefotaxima
Listeria monocytogenes	Ampicilina, con o sin gentamicina	12 g diarios, divididos c/4 h 4 a 8 mg intralumbares 5 mg/kg diarios sistémicos	Trimetoprim-sulfametoxazol 15 a 20 mg/kg diarios (trimetoprim, dividido c/6 h)
Haemophilus influenzae	Ceftriaxona Cefotaxima	2 a 4 g diarios, divididos c/12 h	Cloranfenicol
Enterobacteriaceae	Ceftriaxona, con o sin gentamicina	2 a 4 g diarios, divididos c/12 h	Aztreonam 6 a 8 g diarios, divididos c/6 h
	Cefotaxima, con o sin gentamicina	5 mg/kg diarios, sistémicos	Trimetoprim-sulfametoxazol
Pseudomonas aeruginosa	Ceftazidima, más gentamicina	6 a 12 g diarios, divididos c/8 h 4 a 8 mg intralumbares	Penicilina antipseudomonal 18 a 24 g diarios, divididos c/4 h, más gentamicina
Xtaphylococcus aureus (sensible a la meticilina)	Nafcilina u oxacilina, con o sin rifampicina	9 a 12 g diarios, divididos c/4 h 9 a 12 g diarios, divididos c/4 h	Vancomicina, más rifampicina Trimetoprim-sulfametoxazol, más rifampicina
X. aureus (resistente a la meticilina)	Vancomicina, más rifampicina	2 g diarios, divididos c/12 h 600 mg diarios, divididos c/12 h	
S. epidermidis	Vancomicina, más rifampicina	2 g diarios, divididos c/12 h 600 mg diarios, divididos c/12 h	

Pentru infecțiile cu *S. pneumoniae* rezistent la penicilină (concentrație minimă inhibitorie a penicilinei > 2 μg/ml), vancomicina trebuie adăugată la cefalosporina de a treia generație pentru a asigura concentrații inhibitorii adecvate în lichidul cefalorahidian (LCR). Vancomicina penetrează slab bariera hematoencefalică intactă, iar la unii pacienți, nivelurile terapeutice ale LCR nu pot fi atinse fără administrare intralombară . Rifampicina combinată cu vancomicină poate fi , de asemenea, eficientă pentru tratamentul S. pneumoniae rezistent la penicilină. Acest regim a fost recomandat pacienților care primesc doze mari de dexametazonă (vezi discuția despre tratamentul inflamației mai jos), deoarece terapia cu corticosteroizi reduce inflamația meningeală și îmbunătățește integritatea barierei hematoencefalice, scăzând nivelurile de vancomicină din lichidul cefalorahidian. Răspunsul antibiotic trebuie monitorizat la pacienții infectați cu pneumococi rezistenți la penicilină. La acești pacienți, puncția lombară trebuie repetată la 24 până la 36 de ore după inițierea terapiei .

Aminoglicozidele , eritromicina, clindamicina, tetraciclina și cefalosporinele de a treia generație nu trebuie utilizate pentru tratarea meningitei, deoarece aceste medicamente nu traversează bariera hematoencefalică.

Leziunile neurologice reprezintă o consecință majoră a unui răspuns inflamator excesiv. Corticosteroizii reduc inflamația, iar la copiii cu meningită bacteriană cauzată de *H. influenzae* , s-a demonstrat că dexametazona (0,15 mg/kg la fiecare 6 ore timp de 4 zile) reduce presiunea din LCR , nivelurile de pMn și proteine PMN , crește glucoza din LCR și îmbunătățește perfuzia sanguină cerebrală . Dexametazona poate reduce , de asemenea, semnificativ incidența surdității. La adulții cu meningită pneumococică și scoruri pe scala de comă Glasgow de 8 până la 11, s- a demonstrat că dexametazona (10 mg la fiecare 6 ore timp de 4 zile) reduce morbiditatea și mortalitatea. Dexametazona trebuie administrată chiar înainte sau concomitent cu antibioticele , deoarece mediatorii inflamatori sunt eliberați ca răspuns la degradarea bacteriană indusă de antibiotice . Alți inhibitori ai inflamației , cum ar fi anticorpii monoclonali îndreptați împotriva receptorilor de adeziune leucocitară, pot fi promițători, dar rămân experimentali.

Alte măsuri terapeutice suplimentare sunt îndrept

ate către

Toate tratamentele se concentrează pe reducerea edemului cerebral și controlul convulsiilor. Administrarea soluțiilor trebuie evitată .

hipotonică . Căile respiratorii trebuie protejate și trebuie evitate .

Hipoventilația cu hipercapnie asociată apare deoarece nivelurile ridicate de $PaCO_2$ determină dilatarea vaselor de sânge cerebrale și pot crește presiunea intracraniană. Hiperventilația poate fi, de asemenea, dăunătoare din motivul opus : reducerea $PaCO_2$ poate reduce perfuzia cerebrală și poate crește riscul de accident vascular cerebral. Atunci când o presiune intracraniană foarte mare este documentată prin puncție lombară , se poate administra manitol intravenos 20% pentru a elimina apa liberă din cortexul cerebral și a reduce rapid edemul cerebral. Glicerolul oral poate reduce, de asemenea , edemul cerebral , iar eficacitatea sa este în prezent investigată . Convulsiile se dezvoltă la 20 până la 30% dintre pacienții cu meningită, dar medicamentele anticonvulsivante (fenitoina și diazepamul sunt cele mai frecvent utilizate) nu sunt recomandate pentru profilaxie. Acești agenți sunt administrați numai după prima convulsie .

Complicații

Mortalitatea rămâne ridicată la pacienții cu meningită bacteriană. *Listeria monocytogenes* este asociată cu cea mai mare rată de mortalitate , 26%; urmată de *Streptococcus pneumoniae* , 19%, și *Neisseria meningitidis , 13%.* Meningita cauzată *de Haemophilus influenzae tinde să fie mai puțin severă,* fiind asociată în prezent cu o rată medie a mortalității de 3%. Mortalitatea este mai mare .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul meningitei bacteriene

1. Antibioticele trebuie administrate în decurs de 30 de minute dacă se suspectează meningita bacteriană.
2. Înainte de efectuarea unei tomografii computerizate, trebuie prelevate probe de sânge pentru cultură și trebuie administrate antibiotice.
3. Trebuie administrate doze maxime de antibiotice din cauza trecerii limitate prin bariera hematoencefalică.
4. Terapie empirică pentru
   a) Pentru bolile dobândite în comunitate la pacienții cu vârsta cuprinsă între 3 luni și 60 de ani, tratamentul este ceftriaxonă sau cefotaximă. Dacă pacientul este grav bolnav, se adaugă vancomicină. Dacă pacientul are peste 60 de ani sau este imunocompromis, se utilizează ceftriaxonă sau cefotaximă , plus ampicilină și vancomicină.
   b) Boala nosocomială este cauzată de vancomicină și ceftazidimă sau cefepimă.
5. Administrați dexametazonă cu 30 de minute înainte de antibiotice.
   a) copii (s-a demonstrat că este eficient împotriva *Haemophilus influenzae).*
   b) adulți (eficac în *Streptococcus pneumoniae* cu un scor pe Scala de Comă Glasgow de 8 până la 11).
6. Mențineți ventilația, evitați creșterea $PaCO_2$ sau scăderea PaO_2.
7. Evitați soluțiile hipotonice; luați în considerare manitolul sau glicerolul pentru creșterea presiunii lichidului cefalorahidian.
8. Medicamente anticonvulsivante după prima criză epileptică.

Sechelele neurologice sunt foarte frecvente la persoanele foarte tinere și foarte vârstnice . Pacienții tineri ale căror

creiere sunt încă în curs de dezvoltare suferă frecvent de dizabilități intelectuale, pierderea auzului , tulburări convulsive sau paralizie cerebrală . Pacienții vârstnici pot dezvolta hidrocefalie, pareză cerebeloasă, tulburări convulsive și pierderea auzului .

Prevenirea

Având în vedere mortalitatea ridicată și incidența sechelelor neurologice permanente legate de meningita bacteriană , comunitatea medicală trebuie să depună eforturi pentru a reduce incidența acestor infecții devastatoare.

VACCINURI

Unul dintre principalii agenți patogeni care cauzează meningita bacteriană dobândită în comunitate sunt microorganismele încapsulate și, prin urmare, opsoninele [imunoglobulina G (IgG și complement)] joacă un rol esențial în a permite macrofagelor gazdă și PMN-urilor să ingereze acești agenți patogeni și să îi elimine din fluxul sanguin . Reducerea timpului petrecut în fluxul sanguin reduce probabilitatea invaziei meningeale. Reducerea remarcabilă a invazivului H. influenzae *de tip* B în urma administrării pe scară largă a vaccinului Hib ilustrează puterea acestei măsuri preventive. Nivelurile protectoare de imunoglobulină sunt atinse atunci când vaccinul PedvaxHIB este administrat la vârsta de 2 și 4 luni. Există , de asemenea, disponibile alte două vaccinuri HIB care ar trebui administrate la vârsta de 2, 4 și 6 luni.

Astăzi, există un vaccin meningococic tetravalent care vizează serogrupurile A, C, Y și W135 și este recomandat grupurilor cu risc ridicat, inclusiv recruților militari, studenților, pacienților asplenici și celor cu deficiențe terminale ale complementului. Acest vaccin este, de asemenea, util pentru controlul epidemiilor și ar trebui administrat persoanelor care călătoresc în zone în care prevalența bolii meningococice este ridicată (a se vedea [link către documentația relevantă]) . www.CDC.gov pentru recomandări de călătorie actuale).

Una dintre principalele probleme ale vaccinului actual este lipsa unui imunogen adecvat împotriva serogrupului B. Serogrupurile B și C sunt principalele cauze ale meningitei meningococice în Statele Unite. O a doua problemă a vaccinului este că imunitatea tinde să fie de scurtă durată; titrurile de anticorpi scad după trei ani de la administrarea unei singure doze. Incidența bolii meningococice rămâne scăzută în Statele Unite (aproximativ una la 100.000 de persoane) și, prin urmare, acest vaccin nu este recomandat pentru imunizarea de rutină .

vaccin pneumococic 23-valent, sigur, ieftin și eficient, care nu a fost utilizat pe scară largă. Mortalitatea atribuită infecției pneumococice este mai mare decât cea atribuită altor boli prevenibile prin vaccinare (aproape 40.000 pe an în Statele Unite) , iar aproape jumătate din aceste decese ar putea fi prevenite prin vaccinare . Persoanele cu vârsta peste 65 de ani prezintă un risc ridicat de a dezvolta infecții pneumococice invazive , inclusiv meningită , și ar trebui vaccinate . Alte grupuri pentru care se recomandă vaccinarea includ pacienții cu boli cardiovasculare, pulmonare sau hepatice cronice , diabet zaharat și anemie falciformă , precum și pacienții cu asplenie funcțională sau cei care au suferit o splenectomie . O singură injecție intramusculară sau subcutanată oferă protecție timp de 5 până la 10 ani . Revaccinarea este rareori recomandată pentru orice pacient . Excepțiile includ :

PUNCTE CHEIE

Despre rezultatul și prevenirea meningitei bacteriene

1. Mortalitatea este ridicată: 26% pentru *Listeria,* 19% pentru *Streptococcus pneumoniae,* 13% pentru *Neisseria - meningitidis* și 3% pentru *Haemophilus influenzae.*
2. Consecințele permanente sunt frecvente:
   a) La copii: dizabilitate intelectuală, pierderea auzului, - tulburări convulsive, paralizie cerebrală
   b) La adulți: hidrocefalie, disfuncție cerebeloasă, pareză, tulburări convulsive, pierderea auzului.
3. Sunt disponibile vaccinuri eficiente:
   a) *S. pneumoniae :* vaccin 23-valent; sigur, ieftin. Recomandat persoanelor cu vârsta peste 65 de ani; celor cu boli cardiovasculare, pulmonare sau hepatice cronice, diabet zaharat, anemie falciformă și asplenie; vaccin conjugat heptavalent pentru toți copiii sub 2 ani.
   b) *H. influenzae :* vaccin PedvaxHIB la vârsta de 2 și 4 luni; sigur, ieftin.
   c) *N. meningitidis :* vaccin meningococic tetravalent pentru serogrupurile A, C, Y și W135; nu acoperă grupa B. Recomandat recruților militari, studenților și persoanelor cu asplenie și defecte terminale ale complementului.
4. Utilizarea chimioprofilaxiei:
   a) *H. influenzae :* rifampină în decurs de 6 zile pentru contactii casnici cu copii nevaccinați sub 2 ani și pentru copiii sub 2 ani expuși în creșe.
   b) *N. meningitidis :* o singură doză de ciprofloxacină în decurs de 5 zile pentru contactele din gospodărie și creșe, precum și pentru persoanele expuse la secrețiile orale ale pacientului identificat.

Gazdele cu imunodeficiențe și pacienții vârstnici cu vârsta de 65 de ani și peste prezintă frecvent o scădere mai rapidă a nivelurilor de anticorpi protectori . Revaccinarea trebuie luată în considerare după 5 ani de la vaccinarea inițială. Pentru imunizarea pediatrică se recomandă un vaccin conjugat heptavalent, imunogen, la copiii sub 2 ani . Acest vaccin reduce semnificativ boala pneumococică invazivă la copii . Se administrează în patru doze, la 12 până la 15 luni și la 2, 4 și 6 ani .

CHIMIOPROFILAXIA

antibiotice a fost utilizat pentru a preveni cazurile secundare de *H. influenzae și N. meningitidis* . *Aceste* cazuri apar de obicei la 6 zile după un caz identificat de meningită *cu H. influenzae și la* 5 zile după unul cauzat de *N. meningitidis* . Ambele microorganisme sunt transportate în nazofaringe, iar la o persoană căreia îi lipsește imunitate umorală specifică , aceste microorganisme pot deveni invazive. Selecția persoanelor care primesc profilaxie a fost atent delimitată de date epidemiologice , dar frica joacă un rol.

aspect este important în determinarea cine primește în cele din urmă profilaxie. În cazul *H. influenzae* , contactele din gospodărie cu cel puțin un copil nevaccinat sub doi ani necesită prefilaxie. Datele privind expunerea în creșe rămân controversate ; cu toate acestea, majoritatea experților sunt de acord că copiii sub doi ani care pot fi expuși în creșe ar trebui să primească chimioprofilaxie.

Agentul recomandat pentru profilaxia împotriva *H influenzae* este rifampicina, 20 mg/kg zilnic (doza Doza maximă pentru adulți : 600 mg la fiecare 24 de ore, timp de 4 zile . Profilaxia cu rifampicină nu este recomandată femeilor gravide din cauza riscului potențial pe care îl prezintă.

nu este recomandată pentru făt. Pentru *N. meningitidis* , se preferă un regim profilactic cu doză unică de 500 mg ciprofloxacină , iar acest regim este recomandat pentru contactele apropiate, inclusiv membrii familiei, contactele din creșe și persoanele care ar fi putut intra în contact cu persoana infectată .

expus direct la secrețiile orale ale unui pacient identificat (sărut, resuscitare gură la gură, intubație cu tub endotraheal). Având în vedere severitatea potențială a acestei boli și afectarea minimă a unui pacient

o singură doză de antibiotic , poate că medicii ar trebui utilizarea profilaxiei . Aceasta

Meningita virală

CAZUL 6.2

O femeie în vârstă de 45 de ani a fost internată în spital cu plângeri principale de dureri de cap și rigiditate a gâtului, acuzate timp de opt zile. Cu zece zile înainte de internare, a prezentat o ușoară rigiditate în ceafă, asociată ***cu*** *febră și frisoane ușoare. Două zile mai târziu, a dezvoltat o durere de cap bitemporală, ascuțită, înțepătoare, care iradia la vertex. Durerea de cap se agrava atunci când stătea așezată sau se mișca. Lumina puternică îi deranja ochii. De asemenea, a raportat rigiditate musculară în alte zone, în special în partea inferioară a spatelui. Se simțea foarte obosită și își pierduse pofta de mâncare. Deși uneori se simțea letargică, nu a pierdut niciodată contactul cu realitatea.*

Antecedentele sale epidemiologice au relevat că, în timpul ***toamnei*** *(cu câteva săptămâni înainte de admitere), administrase teste psihometrice multor studenți (cu vârste cuprinse între 10 și 20 de ani).*

La examenul fizic, s-a constatat o temperatură de 38°C. Această femeie de vârstă mijlocie, care părea ușor bolnavă, era alertă, dar stătea într-o cameră întunecată ***și se plângea*** *de dureri de cap acute. Ochii ei prezentau un ușor eritem conjunctival, cu discuri intervertebrale normale. Gâtul îi era ușor rigid, iar semnele Kernig și Brudzinski erau negative. Restul examinării, inclusiv examinările otorhinolaringologice, nasale și gâtului, precum și examinările neurologice, au fost în limite normale.*

Analizele de laborator au arătat un hematocrit de 40%; o numărătoare a leucocitelor de 6.000/mm³ cu 45% leucocite polimorfonucleare (PMN), 50% limfocite și 5% monocite. Puncția lombară a arătat o presiune inițială (PO) de 100 mmHg, iar analiza lichidului cefalorahidian (LCR) a relevat o numărătoare a leucocitelor de 180/mm³ (50% PMN, 48% limfocite, 2% monocite), proteine de 59 mg/dl și glucoză de 61 mg/dl, cu o glicemie concomitentă de 84 mg/dl. O colorație Gram a LCR a fost negativă pentru microorganisme. O puncție lombară repetată, efectuată 8 ore mai târziu, a evidențiat o tensiune arterială osoasă (OP) de 100 mmHp și o numărătoare a leucocitelor de 170/mm3 (2% PMN, 95% limfocite, 3% monocite), proteine de 58 mg/dl și o glicemie de 61 mg/dl. (De data aceasta nu s-a recoltat sânge pentru a măsura glicemia.) Colorația Gram a LCR a rămas negativă.

În timpul tratamentului spitalicesc al acestei paciente, durerea de cap a persistat, împreună cu o febră ușoară. Ea a rămas alertă și a continuat să prezinte fotofobie și o ușoară rigiditate a gâtului. A fost externată în a treia zi de spitalizare, iar simptomele s-au dispărut în săptămâna următoare.

Meningita virală este cea mai frecventă formă de meningită. Este cauzată în principal de enterovirusuri non-poliomielitice, ecovirusuri și coxsackievirusuri. În climatele temperate, infecțiile apar în principal în timpul verii și la începutul toamnei. În climatele tropicale , infecția apare pe tot parcursul anului .

Enterovirusurile se răspândesc pe cale fecal -orală, iar epidemiile sunt raportate frecvent. Virusul herpes simplex tip 2 (HSV-2) este a doua cea mai frecventă cauză, iar această formă de meningită virală este adesea însoțită de leziuni cutanate veziculare în zona genitală . Acest virus este , de asemenea, cea mai frecventă cauză a meningitei aseptice .

Mollaret . Virusul varicelei este a treia cea mai frecventă cauză , iar meningita aseptică nu este de obicei însoțită de leziuni cutanate.

La pacienții neimuni, virusul oreionului este frecvent asociat cu meningita aseptică , care poate apărea în absența inflamației glandelor salivare . Incidența maximă a acestui virus se observă la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 și 9 ani . Mai rar, virusul herpes simplex tip 1 (HSV-1) provoacă meningită.

Sindroamele mononucleotice cauzate de virusul Epstein-Barr și citomegalovirus pot fi însoțite de meningită .

limfocitare a fost considerat anterior o cauză frecventă a meningitei aseptice , dar studii recente au descoperit că acest virus este mai puțin frecvent . Se transmite prin urina rozătoarelor, iar diagnosticul de coriomeningită limfocitară trebuie luat în considerare la persoanele care pot intra în contact cu rozătoarele sau cu excrementele acestora . Această infecție apare mai frecvent iarna , când rozătoarele sunt mai predispuse să locuiască în locuințele oamenilor .

În cele din urmă , în stadiul inițial al infecției cu HIV , 5 până la 10% dintre pacienți pot prezenta simptome de meningită aseptică . În unele dintre aceste cazuri, HIV a fost izolat din LCR (vezi Capitolul 17) .

Așa cum este ilustrat în Cazul 6.2, cefaleea acută este cea mai frecventă plângere . Cefaleea este de obicei generalizată, dar poate fi localizată bilateral, în regiunile frontală, temporală sau occipitală . Fotofobia este o altă plângere foarte frecventă, iar pacienții necesită adesea ca camera lor să fie întunecată. Rigiditatea gâtului și mialgiile difuze sunt, de asemenea, frecvente . La examenul fizic , pielea trebuie observată cu atenție pentru erupții maculopapulare (întâlnite la unele tulpini de echovirus). Examinarea oftalmologică poate releva conjunctivită, frecvent asociată cu infecții enterovirale. Rigiditatea gâtului semnificativă se găsește în mai mult de jumătate din toate cazurile de meningită aseptică . Pacienții pot fi oarecum letargici ; cu toate acestea, spre deosebire de cei cu meningită bacteriană și fungică , pacienții cu meningită virală prezintă rareori o depresie semnificativă a stării mentale. În cazul acestei boli nu ar trebui observate manifestări neurologice focale.

Puncția lombară relevă de obicei o predominanță a limfocitelor , un nivel normal al glucozei și proteine ușor crescute în lichidul cefalorahidian (LCR) (Tabelul 6.2). Numărul de leucocite din LCR este de obicei între 100 și 1.000/mm³ . În unele forme de meningită virală (oreion și coriomeningită limfocitară), glucoza din LCR poate fi redusă la debutul bolii. De asemenea , la debutul bolii, leucocitele polimorfonucleare (PMN) pot predomina în LCR , ceea ce face imposibilă excluderea în siguranță a meningitei bacteriene. Prin urmare, acești pacienți nu ar trebui trimiși acasă fără terapie antibiotică empirică bazată pe LCR și hemoculturi și o puncție lombară ulterioară. În aproape toate cazurile, o puncție lombară repetată 12 până la 24 de ore mai târziu relevă o predominanță a limfocitelor, iar pacientul poate fi externat. Cu toate acestea, la unii pacienți, PMN-urile pot persista până la 48 de ore, necesitând observație continuă în spital și administrarea de antibiotice . O cultură negativă în LCR după 48 de ore reduce considerabil probabilitatea apariției meningitei bacteriene, dar pragul de acoperire antibiotică trebuie să fie scăzut pentru a evita întârzierile accidentale în tratamentul meningitei bacteriene.

Testarea reacției în lanț a polimerazei (PCR) pentru HSV-1 și HSV-2 la nivelul LCR este sensibilă și specifică și este disponibilă în aproape toate laboratoarele. De asemenea, s- a demonstrat că PCR pentru enterovirus este sensibilă și specifică , dar testul nu este , în general, disponibil în spitale. Testarea pentru infecția cu enterovirus la nivelul LCR permite trimiterea pacientului acasă deoarece, cu excepția pacienților cu deficiențe severe ,

PUNCTE CHEIE

Despre meningita virală

1. Meningita virală este cel mai adesea cauzată de
   a) enterovirus, echovirus și coxsackievirus (cel mai frecvent observate vara și începutul toamnei).
   b) Oreion la persoanele neimune (poate să nu fie inflamația glandei parotide, de la 5 la 9 ani).
   c) Herpes simplex tip 2 (boală primară, precum și - meningită recurentă Mollaret).
   d) Virusul Epstein-Barr și citomegalovirusul (rare).
   e) Virusul coriomeningitei limfocitare (excretat în urina rozătoarelor, mai puțin frecvent).
   f) HIV (poate fi manifestarea inițială a infecției).
2. Principalele manifestări clinice includ
   a) Durere de cap și fotofobie, rigiditate a gâtului;
   b) Nu există pierdere a conștienței și
   c) conjunctivită, erupție maculopapulară și ocazional, cu echovirus, erupție petesială.
   d) Virusul Epstein-Barr și citomegalovirusul (rare).
3. Lichidul cefalorahidian (LCR) prezintă o predominanță a limfocitelor, leucocitelor polimorfonucleare (PMN) precoce , glucozei normale și o ușoară creștere a proteinelor.
4. Reacția în lanț a polimerazei poate diagnostica enterovirusul HSV-1 sau -2, dar uneori este un diagnostic prezumtiv.
5. Tratamentul constă în principal în observație , cu antibiotice dacă LCR conține PMN-uri; boala autolimitativă durează 7 până la 10 zile. La pacienții cu agamaglobulinemie , se poate dezvolta meningită enterovirală cronică („meningoencefalită") , care poate continua ani de zile . Această afecțiune este de obicei fatală. Tratamentul cu preparate IgG sistemice și intraventriculare stivuite a avut succes la unii dintre acești pacienți.

MENINGITĂ TUBERCULOASĂ

Meningita tuberculoasă apare cel mai adesea în asociere cu

tuberculoza miliară. Meningita se poate dezvolta și dacă un tubercul se rupe în spațiul subarahnoidian. Aproape 25% dintre pacienți nu prezintă dovezi ale unui loc extracranian de infecție tuberculoasă .

Semnele și simptomele meningitei tuberculoase variază . La unii pacienți, aceasta poate semăna cu alte forme de meningită bacteriană acută; la alții, boala este mai indolentă și se prezintă cu dureri de cap ușoare și stare generală de rău. Deoarece meningita tuberculoasă afectează în principal meningele - bazilare, inflamația implică frecvent puntea și chiasma optică , producând disfuncții ale nervilor cranieni trei, patru și șase , provocând anomalii ale mișcărilor extraoculare și ale răspunsului pupilar. Modificările stării mentale trebuie documentate cu atenție; rezultatul este corelat...

PUNCTE CHEIE

Meningita tuberculoasă este strâns legată de manifestările neurologice . Pacienții care prezintă stupoare sau hemiplegie au un risc de aproape 50% de deces sau sechele neurologice severe .

La majoritatea copiilor , dar numai la 50% dintre adulți, o radiografie toracică arată modificări compatibile cu tuberculoza . Un test dependent de penicilină (PPD) este util și este de obicei pozitiv. Cu toate acestea, un PPD negativ nu exclude diagnosticul .

Puncția lombară este esențială pentru diagnostic și respectă de obicei „ regula lui 500". Adică, numărul de leucocite este de obicei mai mic de 500/mm³.[22] [23] [24] [25] [26] [27] [28]
(interval obișnuit:
LCR este de obicei sub 500 mg/dl (interval: 100 până la 500 mg/dl). În plus , în LCR se găsește , în general , [o scădere] moderată a glucozei (sub 45 mg/dl); cu toate acestea, într-un număr semnificativ de cazuri, glucoza din LCR poate depăși această valoare. Răspunsul celular este de obicei o predominanță a leucocitelor mononucleare; cu toate acestea, în meningita tuberculoasă incipientă, PMN-urile pot predomina la până la un sfert dintre pacienți. O colorare a LCR pentru bacili acido-rezistenți este pozitivă în puțin peste o treime din cazuri; repetarea examinării mai multor probe centrifugate crește sensibilitatea. Trebuie colectate volume mari de LCR pentru cultură pentru a-i crește domeniul de aplicare. Există teste de amplificare disponibile astăzi pentru tuberculoză folosind PCR care sunt foarte specifice , dar sensibilitatea lor nu se compară cu cea a culturii . Prin urmare , o PCR negativă în LCR nu exclude diagnosticul . O TOMOGRAFIE computerizată sau un RMN cu substanță de contrast pot releva densități rotunde indicative pentru tuberculoame, inflamație arahnoidă bazilară și hidrocefalie. Fluxul LCR poate fi afectat ca o consecință a inflamației bazilare care blochează trecerea prin apeductul lui Sylvius .

După obținerea culturilor adecvate, tratamentul trebuie inițiat imediat. Meningita tuberculoasă netratată este fatală în decurs de 5 până la 8 săptămâni de la debutul simptomelor . Prognosticul este mai rău la pacienții cu vârsta sub 5 ani sau peste 50 de ani . Se recomandă un regim medicamentos cu trei medicamente , constând din izoniazidă, rifampină și pirazinamidă . Se poate adăuga etambutol sau streptomicină dacă se suspectează o infecție cu un microorganism rezistent. Pe lângă agenții antituberculoși , la pacienții cu hidrocefalie se recomandă un glucocorticoid (adulți: 60 mg prednison zilnic; copii : 2 până la 4 mg/kg zilnic) sau dexametazonă (adulți: 10 mg intravenos la fiecare 6 ore; copii : 0,4 mg/ kg intravenos zilnic la fiecare 6 ore) pentru a reduce inflamația de la baza craniului .

MENINGOENCEFALITA CRIPTOCOCICĂ

Cryptococcus neoformans se găsește predominant în excrementele de porumbei. Concentrații mari ale acestei ciuperci asemănătoare drojdiei se găsesc în zonele de cuibărit ale porumbeilor și în comisurile unde sunt adăpostiți porumbeii. Microorganismul este inhalat și ulterior intră în fluxul sanguin , unde invadează creierul și meningele, provocând meningoencefalită.

PUNCTE CHEIE

Despre meningoencefalita criptococică

1. Transmis prin excremente de porumbel.

---

22 Se dezvoltă de obicei în timpul tuberculozei miliare.

23 În 25% din cazuri nu există o boală pulmonară evidentă.

24 Clinic similar cu alte forme de meningită:
a) Procesul bazilar care afectează puntea și chiasma optică.
b) Deficitul nervilor cranieni III, IV și VI
c) O posibilitate este hidrocefalia necomunicantă
d) Dezvoltarea comei este un semn de prognostic negativ .

25 Lichidul cefalorahidian (LCR) respectă „regula 500": mai puțin de 500 de leucocite, de obicei limfocite; mai puțin de 500 mg/dl de proteine; glucoză adesea mai puțin de 45 mg/dl.

26 Cultura trebuie să utilizeze volume mari de LCR; colorarea pentru bacili acido-rezisteți este pozitivă în o treime din cazuri; reacția în lanț a polimerazei este un test sensibil.

27 Fatal dacă nu este tratat în 5 până la 8 săptămâni.

28 Tratament cu izoniazidă, rifampicină și pirazinamidă; adăugarea de corticosteroizi pentru hidrocefalie.

2. Când este inhalat, infectează plămânii, fluxul sanguin, meningele și creierul.
3. Drojdie, cu o capsulă groasă, imunosupresoare. Produce melanină și manitol.
4. Simptomele apar și dispar, iar diagnosticul este adesea întârziat cu mai mult de o lună.

a) Durerea de cap este cel mai frecvent simptom.
b) Pe măsură ce boala progresează, se dezvoltă o schimbare de personalitate și confuzie.
c) Rigiditatea gâtului este mai puțin frecventă.
d) Pot apărea deficite ale nervilor cranieni III, IV, V și VIII.

5. O puncție lombară este necesară pentru diagnostic; aceasta este frecvent asociată cu o creștere a presiunii lichidului cefalorahidian (LCR).

a) Leucocite (WBC) 20 până la 200/ ^{mm3} cu predominanță a celulelor mononucleare.
b) Proteine ușor crescute și glucoză moderat scăzută.
c) Preparatul cu cerneală indiană a fost pozitiv în 25 până la 50% din cazuri și antigenul criptococic a fost pozitiv în aproape 90%.
d) Cultura este de obicei pozitivă în 5 până la 7 zile.

6. Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică cu substanță de contrast pot evidenția hidrocefalie , edem cerebral, leziuni cu contrast inelar (criptocoame).
7. Tratament cu amfotericină B și flucitozină timp de 2 săptămâni, fluconazol timp de 3 până la 6 luni.
8. Mortalitatea este de 25 până la 30%; prognosticul este mai grav dacă LCR produce un preparat de cerneală indiană pozitiv, o valoare a antigenului mai mare de 1:32, un număr de leucocite mai mic de 20/mm3 ^{mm} o creștere a presiunii de deschidere; sau dacă apare o infecție extraneurală.

Cryptococcus are o capsulă groasă formată din polizaharide încărcate negativ , care sunt imunosupresoare, blocând răspunsurile imune mediate celular și migrarea leucocitelor . Aceste efecte explică răspunsul inflamator minim provocat de criptococii invadatori . Tulpinile care produc melanină prezintă o virulență crescută, iar acest produs al peretelui celular se consideră că oferă protecție împotriva oxidanților. Concentrațiile mari de dopamină din SNC servesc drept substrat pentru producerea de melanină . Cryptococcus *produce,* de asemenea, manitol , un produs care poate induce edem cerebral și inhiba funcția *fagocitelor* .

Criptococii infectează cel mai frecvent gazdele imunocompromise , dar sunt raportate și infecții la gazdele normale . Această formă de meningită este cea mai frecventă la pacienții cu SIDA (vezi Capitolul 17). La pacienții neinfectați cu HIV , infecția criptococică a SNC are de obicei o evoluție lentă, progresivă, cu perioade de suișuri și coborâșuri, caracterizată prin cefalee acută, intermitentă, urmată de confuzie ușoară și modificări de personalitate care pot progresa spre stupoare și comă. Debutul subacut și natura nespecifică a acestei boli întârzie adesea diagnosticul . În medie, diagnosticul se pune la aproximativ o lună de la debutul simptomelor . Progresia bolii tinde să fie mai rapidă la pacienții infectați cu HIV , iar încărcătura virală mai mare are ca rezultat o inhibare marcată a reapariției .

expunere inflamatorie (vezi Capitolul 17) .

La fel ca Mycobacterium *tuberculosis , Cryptococcus* produce meningită bazilară *care* poate provoca paralizie.

Deficitele oculomotorii sunt frecvente din cauza disfuncției nervilor cranieni III, IV și V, alături de pierderea auzului și hidrocefalie . Pacienții pot prezenta scăderea acuității vizuale și diplopie . Rigiditatea gâtului este de obicei minimă, iar meningoencefalita poate să nu fie luată în considerare. Edemul papilar se observă în până la o treime din cazuri. Deficitele motorii și convulsiile sunt mai puțin frecvente.

Èl

Diagnosticul se pune prin puncție lombară . Presiunea în LCR este de obicei crescută peste 200 mmHg, reflectând modificări ale fluxului sanguin și reabsorbției . Numărul diferențial de leucocite în LCR este, în general, între 20 și 200 leucocite/mm3 , cu o predominanță a celulelor mononucleare , proteine ușor crescute și glucoză moderat scăzută .

LCR poate fi amestecat unu la unu cu cerneală de India, iar acest preparat relevă particule rotunde încapsulate la 2 până la 50% dintre pacienții HIV - negativi . Limfocitele și granulele de amidon pot fi confundate cu forme de drojdie . Formele criptococice adevărate au un perete dublu refractar, o capsulă clar delimitată și incluziuni refractare în citoplasmă (Figura 6.4). Cea mai utilă descoperire este o formă de drojdie înmugurită , care, atunci când este prezentă, oferă dovezi puternice ale unei infecții criptococice reale .

Aglutinarea cu latex a antigenului polizaharidic criptococic este extrem de sensibilă și specifică . Titrul antigenului din LCR este determinat prin diluarea serială a LCR. În aproape toate cazurile de meningită criptococică asociată cu HIV , antigenul criptococic poate fi , de asemenea, detectat în sânge. Cu toate acestea , un test negativ pentru antigenul din sânge nu exclude meningita criptococică la gazda normală. Culturile din LCR sunt pozitive la 90% dintre pacienți, iar cultivarea unor volume mari de LCR (10 până la 15 ml) poate reduce amploarea. Microorganismul crește de obicei timp de 5 până la 7 zile pe mediu standard , iar utilizarea agarului din semințe de canar poate facilita creșterea. Pe lângă analiza LCR , se recomandă o tomografie computerizată (CT) și un RMN cerebral cu substanță de contrast pentru a evalua gradul de hidrocefalie și ...

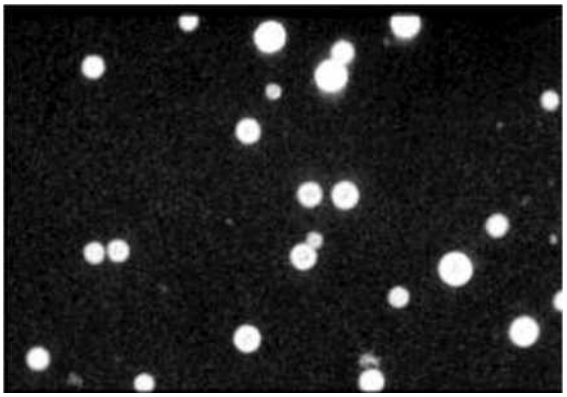


Figura 6.4. Preparatul de lichid cefalorahidian colorat cu India prezintă forme fungice criptococice. Se observă două exemple de înmugurire a drojdiei, o constatare foarte specifică acestor microorganisme.

extinderea edemului cerebral și pentru a căuta prezența unor proeminențe inelare numite criptococoame.

La pacienții fără SIDA, scopul terapiei este eradicarea infecției . Se recomandă administrarea convențională de amfotericină B (0,5 până la 0,7 mg/kg zilnic) sau preparate lipidice (5 mg/kg zilnic) și flucitozină (100 până la 150 mg/kg zilnic administrată în patru doze divizate) timp de minimum 2 săptămâni (vezi Capitolul 1) . Dacă starea pacientului se ameliorează clinic , terapia poate fi schimbată la fluconazol oral (400 mg zilnic), continuând terapia de consolidare timp de 3 până la 6 luni. La pacienții care nu răspund bine la terapie, trebuie repetată o puncție lombară la 2 săptămâni. Administrarea de amfotericină B și flucitozină trebuie continuată până când culturile de LCR sunt sterile .

mortalității în meningita criptococică este de 25% până la 30% la pacienții fără SIDA. Factorii de prognostic slab includ o preparare pozitivă a LCR cu colorant China , un titru de antigen criptococic în LCR care depășește 1:32, un număr de leucocite în LCR sub 20/mm³ , o presiune crescută de deschidere a LCR și o infecție extraneurală .

ENCEFALITĂ VIRALĂ

CAZUL 6.3

Un bărbat alb în vârstă de 74 de ani, cu antecedente de utilizare a steroizilor (10 mg de prednison zilnic) și leucemie limfocitară cronică în stadiul 1, s-a prezentat la departamentul de urgență cu confuzie și febră. Cu patru zile înainte de internare, s-a plâns de oboseală intensă. Cu două zile înainte de internare, a devenit din ce în ce mai letargic, adormind pe podea. Soția sa a avut dificultăți în a-l trezi și a observat că nu mai era interesat de nicio activitate.

În dimineața internării, a manifestat un comportament bizar (de exemplu, și-a pus lenjeria intimă peste pijamale). De asemenea, era nesigur și avea nevoie de soția lui să-l ajute să meargă. Temperatura lui acasă era de 38,9°C. La sosirea la Urgențe, era oarecum letargic, dar era capabil să vorbească și să răspundă la întrebări simple.

Pacientul locuia în Florida cu soția sa. Soția sa a raportat că acesta petrecea mult timp afară și că fusese mușcat de mulți țânțari.

Examenul fizic a relevat o temperatură de 39,8°C. Nu s-au observat leziuni la nivelul gurii și nu a existat eritem al sclerozei. Gâtul a prezentat un tonus crescut, dar nu au existat semne Kernig sau Brudzinski. S-au auzit puține sforăituri în plămâni și nu s-au auzit sufluri sau frecări la nivelul inimii. Nu s-a găsit nimic în abdomen. Nu s-au observat leziuni cutanate.

Un examen neurologic a relevat un mers ataxic, toate membrele se mișcau, o oarecare hiperreflexie difuză și o creștere generalizată a tonusului muscular.

În a doua zi de spitalizare, starea mentală a pacientului s-a deteriorat. Acesta doar gemea și tremura ca răspuns la stimuli dureroși.

Testele de laborator au inclus o tomografie computerizată și un RMN al capului, ambele în limite normale. O puncție lombară a arătat un număr de leucocite în LCR de 100/mm³ (40% PMN, 47% limfocite, 13% monocite), cu proteine de 106 mg/dl și glucoză de 68 mg/dl. Nivelurile de imunoglobuline M (IgM) din sânge pentru virusul West Nile au fost crescute.

■ ENCEFALITĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

O boală acută și severă, asociată cu o mortalitate ridicată.

Epidemiile de virus West Nile din Statele Unite, care au început în anii 1990 , au sporit gradul de conștientizare și îngrijorare a publicului cu privire la encefalita virală . Cauzele encefalitei se împart în două grupe principale: cele de origine artropodă și cele cauzate de virusuri care se răspândesc de la persoană la persoană.

Cuadro 6.5. Encefalitis causada por arbovirus

Enfermedad	Virus	Lugares	Huéspedes	Observaciones clínicas
Encefalitis equina del este	Alfavirus	Este de Estados Unidos, Canadá, Centroamérica y Sudamérica, Caribe, Guyana	Pájaros, caballos	Enfermedad grave, mortalidad alta
Encefalitis equina del oeste	Alfavirus	Estados Unidos, Canadá, Centroamérica y Sudamérica, Guyana	Pájaros, mamíferos pequeños, serpientes, caballos	Enfermedad leve, sobre todo en niños
Encefalitis equina venezolana	Alfavirus	Norte de Sudamérica, Centroamérica, Florida, Texas	Caballos, roedores, pájaros	Enfermedad febril, encefalitis poco común
Encefalitis de San Luis	Flavivirus	Oeste, centro y sur de Estados Unidos, Centroamérica y Sudamérica, Caribe	Pájaros	Ataca a gente mayor de 50 años.
Encefalitis del Nilo del oeste	Flavivirus	Este de Estados Unidos (Nueva York, Florida)	Pájaros	Por lo general una enfermedad leve, enfermedad grave en las personas mayores
Encefalitis japonesa	Flavivirus	Japón, Siberia, Corea, China, sureste de Asia, India	Pájaros, puercos, caballos	Puede provocar encefalitis grave
Encefalitis del grupo de California	Bunyavirus	Estados Unidos, Canadá	Mamíferos pequeños	Niños en edad escolar, cambios permanentes en el comportamiento

Bolile transmise de țânțari sunt cauzate de arbovirusuri, inclusiv alfavirusuri, flavivirusuri și bunyavirusuri (Tabelul 6.5). Aceste infecții apar în lunile de vară, când țânțarii sunt activi . Virusurile responsabile infectează frecvent păsările și caii, pe lângă oameni . În cazul virusului West Nile , ciorile sunt foarte sensibile , iar descoperirea corbilor moarte ar trebui să determine o supraveghere sporită. Pentru a documenta activitatea bolii, lucrătorii din domeniul sănătății publice stabilesc adesea găini santinelă în zonele puternic infestate cu țânțari. Arbovirusurile multiple tind să fie asociate cu epidemii în anumite zone ale unei țări , iar aceste microorganisme au preferințe de gazdă oarecum diferite (Tabelul 6.5). Prevenirea se realizează cel mai bine prin evitarea mușcăturilor de țânțari. Cămășile cu mânecă lungă și pantalonii lungi trebuie purtate în aer liber. În perioadele de activitate crescută a encefalitei virale, oamenii ar trebui să evite să iasă afară la sfârșitul după-amiezii, când țânțarii se hrănesc. Repelenții de insecte sunt o altă măsură importantă de protecție.

Virusurile care cauzează encefalita și se răspândesc de la persoană la persoană includ oreionul, rabia , virusul varicelo-zosterian, herpesvirusul uman 6 și cea mai frecventă formă de - encefalită sporadică , HSV - 1 . Aceste forme de encefalită virală pot apărea în orice perioadă a anului . Alte cauze mai puțin frecvente de encefalită virală includ citomegalovirusul, virusul Epstein -Barr și enterovirusurile . O formă mortală de encefalită, rabia, este cauzată de virusul rabiei, care se răspândește prin mușcături de animale, cel mai adesea mușcături de lilieci .

Cu excepția rabiei, toate aceste virusuri se prezintă cu semne și simptome similare și nu pot fi diferențiate clinic . Manifestările clinice ale infecției ...
Encefalita diferă de meningită. Virusul care provoacă boala invadează direct cortexul cerebral și produce anomalii ale funcției corticale superioare . Pacienții pot prezenta halucinații vizuale sau auditive. Așa cum este descris în Cazul 6.3 , pacienții pot efectua funcții motorii superioare specifice, cum ar fi descheierea și încheierea cămășii sau îmbrăcarea lenjeriei intime peste pantaloni. Pacienții cu encefalită dezvoltă frecvent convulsii, fie de tip grand mal, fie focale . De asemenea, pot dezvolta deficite motorii sau
Simptome senzoriale precum ataxia. Aceste semne și simptome sunt de obicei însoțite de o durere de cap acută. Pe măsură ce boala progresează spre edem cerebral, pacientul poate intra în comă . Dezvoltarea unei comă este asociată cu un prognostic rezervat . În encefalita herpetică, leziunile nu sunt de obicei observate .
erupții herpetice pe buze sau pe față, deoarece virusul reactivat migrează spre nervul cranian V către sistemul nervos central în loc să se deplaseze spre periferie.

Pacienții care contractează encefalită rabică prezintă adesea un debut acut de hidrofobie . Când încearcă să bea apă, aceștia prezintă spasme la nivelul faringelui. Aceste spasme se răspândesc de la faringe la mușchii respiratori, producând o respirație superficială și rapidă . Se crede că aceste anomalii rezultă din afectarea trunchiului cerebral și deteriorarea nucleului ambiguu din medulara superioară . Urmează hiperactivitate, convulsii și comă. Disfuncția hipofizară este de obicei evidentă și poate duce la

diabet insipid (ducând la pierderea de apă liberă) sau la secreție inadecvată de hormon antidiuretic (ducând la hiponatremie). Aritmiile cardiace și disfuncția autonomă sunt, de asemenea, frecvente . Pacienții decedează de obicei la 1 până la 2 săptămâni de la debutul comei . Mai rar , pacienții prezintă paralizie ascendentă asemănătoare sindromului Guillain - Barré și apoi dezvoltă comă .

Studiile diagnostice includ de obicei o tomografie computerizată (CT) sau un RMN cu substanță de contrast . RMN -ul este mai sensibil , deoarece detectează leziuni mai mici și zone incipiente de cortex cerebral edematos. În encefalita herpetică simplex, implicarea lobilor temporali este norma. În alte forme de encefalită, edemul cerebral difuz poate fi găsit în cazuri severe. Cu toate acestea, așa cum s-a observat în cazul 6.3, aceste studii imagistice sunt de obicei normale. Electroencefalograma este foarte utilă pentru encefalita herpetică simplex, deoarece prezintă frecvent vârfuri electrice în regiunea lobului temporal afectată. Puncția lombară relevă de obicei un număr de leucocite în LCR sub 500/mm³ , cu o predominanță a celulelor mononucleare . Cu toate acestea, în infecția incipientă , se pot observa PMN-uri , iar această constatare asigură că puncția lombară ulterioară va documenta o deplasare către limfocite. Nivelurile de proteine din LCR sunt de obicei normale sau ușor crescute, iar glucoza din LCR este de obicei normală, deși niveluri scăzute de glucoză pot fi observate și în herpes. În encefalita cu HSV-1, în LCR se poate găsi un număr crescut de globule roșii .

Cu excepția rabiei , un diagnostic specific este adesea dificil de pus. Serul din fazele acute și convalescente trebuie trimis pentru titruri de IgM și IgG pentru a determina cauzele virale ale encefalitei. Probele de LCR trebuie cultivate pentru viruși, pe lângă bacterii și ciuperci. De asemenea, se recomandă utilizarea tamponului faringian pentru culturi virale. Culturile virale sunt cele mai utile în stadiile incipiente ale bolii.

Un test PCR în LCR pentru HSV este sensibil și specific ; acolo unde este disponibil , este testul diagnostic de elecție. În absența acestui test, biopsia cerebrală a lobului temporal afectat rămâne procedura diagnostică de elecție. Colorația cu imunofluorescență pentru herpesul țesutului cortical are un interval de valori de 80%. De asemenea, trebuie obținută o cultură virală din creier (durează între 1 și 5 zile pentru a crește). În encefalita herpetică, histopatologia relevă de obicei incluziuni intranucleare de tip Cowdry A. De asemenea, trebuie efectuate și alte colorații , inclusiv cele specifice pentru bacili acido-rezistenți și colorații fungice.

Cu excepția HSV - 1, cele mai frecvente cauze ale encefalitei virale nu au un tratament specific asociat . O posibilă abordare este inițierea terapiei cu aciclovir (10 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore) în așteptarea testelor de diagnostic , ținând cont de faptul că întârzierea terapiei pentru encefalita herpetică agravează prognosticul .

PUNCTE CHEIE

Despre encefalita virală

1. Există trei categorii principale:
   a) Origine în țânțari (arbovirusuri)
   b) De la animal la om (virusul rabiei)
   c) Interuman [herpes simplex 1 (HSV-1), oreion , rujeolă, varicelă, herpesvirus uman 6; mai puțin frecvent, virusul Epstein-Barr, citomegalovirus și enterovirus]
2. Simptomele disfuncției corticale sunt evidente:
   a) Halucinații, activități motorii majore repetitive, cum ar fi îmbrăcatul și dezbrăcatul
   b) Convulsii
   c) Cefalee acută
   d) Ataxie
3. Rabia provoacă simptome distincte:
   a) Hidrofobie
   b) Respirații rapide și superficiale
   c) Hiperactivitate și disfuncție autonomă
   d) (Mai puțin frecventă) paralizie ascendentă
4. Diagnosticul este de obicei prezumtiv, așa că sunt necesare analize de sânge în stadiile acute și de convalescență.
   a) Lichidul cefalorahidian (LCR) prezintă un număr de leucocite sub 500/mm3 ·o ușoară creștere a proteinelor, posibil a globulelor roșii (în cazurile de HSV-1).
   b) Reacția în lanț a polimerazei în LCR diagnostichează HSV; cultura este rareori pozitivă.
   c) O tomografie computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică pot evidenția anomalii ale lobului temporal în infecția cu HSV-1.
   d) O electroencefalogramă poate evidenția anomalii la nivelul lobului temporal în infecția cu HSV.
   b) O biopsie cerebrală poate fi necesară în prezența unor anomalii la nivelul lobului temporal și dacă nu există nicio ameliorare cu aciclovir.
5. Tratament cu aciclovir pentru o posibilă infecție cu HSV-1.
6. Prevenirea bolilor: Evitați mușcăturile de țânțari în timpul epidemiilor. Curățați rănile provocate de animalele turbate; administrați vaccinul antirabic cu globulină.

Dacă se constată anomalii ale lobului temporal și pacientul nu se ameliorează cu aciclovir, trebuie luată în considerare o biopsie cerebrală. În alte forme de encefalită în care nu se observă anomalii corticale, utilitatea biopsiei cerebrale nu a fost încă determinată . Dacă HSV este confirmat prin PCR, cultură sau biopsie, administrarea intravenoasă de aciclovir trebuie continuată timp de 14 până la 21 de zile .

Prognosticul encefalitei virale variază în funcție de agentul patogen. Mortalitatea este asociată cu HSV-1, care are o rată a mortalității de 50 până la 60%, iar frecvența sechelelor neurologice este ridicată . Tratamentul precoce reduce mortalitatea. Rata de mortalitate pentru rabie este de aproape 100%, justificând vaccinarea oricărei persoane care a fost expusă la virusul rabic. Prognosticul arbovirusurilor depinde de infecția virală specifică .

Vârsta pacientului, gradul de afectare corticală și agentul specific joacă un rol. Encefalita ecvină estică tinde să fie cea mai virulentă , cu o rată a mortalității de 70%; encefalita ecvină

occidentală este de obicei ușoară și adesea subclinică, infectând în principal copiii mici. Infecția cu virusul West Nile este, de asemenea , de obicei subclinică sau produce doar o boală ușoară ; cu toate acestea , la persoanele în vârstă , acest virus poate provoca o boală care pune viața în pericol, care poate fi însoțită de paralizie flască . Encefalita ecvină venezueleană este, de asemenea, de obicei ușoară , iar encefalita japoneză variază în severitate .

Gestionarea expunerii la rabie este complexă, iar Comitetul *consultativ pentru practici de imunizare* (ACIP) a publicat ghiduri *[Prevenirea rabiei umane - Statele Unite ,* 1999. *Recomandări ale* Comitetului consultativ pentru *practici* de imunizare (ACIP) . *MMWR Recomm Rep. 1999 ;* 48:1-21.f]. Rănile provocate de mușcături trebuie spălate cu o soluție de săpun 20% și irigate cu un agent virucid , cum ar fi soluția de povidonă-iod . Imunoglobulina antirabică (20 UI/kg) trebuie injectată în jurul plăgii și administrată intramuscular. Sunt disponibile multe vaccinuri antirabice sigure și eficiente . Vaccinul trebuie administrat în zilele 0 , 3, 7, 14 și 28.

■ Abcesul SNC

ABCES CEREBRAL

GRAVITATE POSIBILĂ

Adesea are un debut acut, dar poate pune viața în pericol dacă nu este tratată corespunzător. Consultația neurochirurgicală este de o importanță critică.

CAZUL 6.4

Un bărbat alb, în vârstă de 19 ani, a prezentat o cefalee acută frontală stângă cu debut treptat. Cefaleea era ascuțită și constantă, îi interfera cu somnul și nu era ameliorată de aspirină. La două săptămâni după debutul durerii de cap, a avut convulsii de tip grand mal asociate cu incontinență urinară cu o durată de 15 minute. La internarea în spital, era afebril și alert, dar oarecum confuz. Era orientat către oameni, dar nu și către timp și spațiu. Examinarea capului, urechilor, nasului și gâtului a arătat dinți în stare proastă, cu dovezi de numeroase carii și gingivită. Examinarea oftalmoscopică a relevat margini discale ascuțite. La examenul neurologic s-a observat o ușoară slăbiciune pe partea stângă. O tomografie computerizată cu substanță de contrast a arătat o leziune de 3 cm, cu contrast inelar, în cortexul frontal drept. Nu au existat dovezi de sinuzită.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice ale abcesului cerebral

1. Inițial, simptomele sunt nespecifice și este frecventă o întârziere a diagnosticului (2 săptămâni).
   a) Cefaleea acută este adesea localizată la locul unde s-a format abcesul.
   b) Rigiditatea gâtului se observă în abcesul cerebral occipital sau după ruptura în ventricul.
   c) Se pot observa modificări ale stării mentale, inatenție, letargie, comă (un semn de prognostic nefavorabil).
   d) Vărsăturile sunt legate de o creștere a presiunii lichidului cefalorahidian (LCR).
2. Constatările fizice sunt de obicei minime:
   a) Febra nu este prezentă la jumătate dintre pacienți.
   b) Constatările neurologice focale sunt prezentate ulterior.
   c) Edemul papilar, o manifestare ulterioară, se observă în 25% din cazuri.
   d) Deficitele nervilor cranieni șase și trei apar ca urmare a creșterii presiunii în LCR.
   e) Convulsiile sunt cel mai frecvent asociate cu abcesul cerebral frontal.

Prevalența și patogeneza

Abcesul cerebral este o boală rară , care apare la aproximativ una din 10.000 de internări în spitalele generale. Infecția cortexului cerebral poate rezulta din răspândirea directă a bacteriilor din alte locuri de infecție (reprezentând 20 până la 60% din cazuri) sau din diseminarea hematogenă .

PROPAGAREA DIRECTĂ

Răspândirea directă a microorganismelor dintr-un loc contiguu are ca rezultat, de obicei, un singur abces cerebral. Infecțiile primare care se pot răspândi direct la cortexul cerebral includ:

1. Otită medie cronică și subacută și mastoidită (răspândire la lobul temporal inferior și cerebel).
2. Sinuzită frontală sau etmoidă (răspândită la lobii frontali).
3. Infecție dentară (de obicei se răspândește la lobii frontali).

Este posibil ca abcesul cerebral din cazul 6.4 să fi provenit de la un focar dentar. Abcesul cerebral este o complicație a infecției urechii , a cărei frecvență a scăzut, în special în țările dezvoltate . În schimb, abcesul cerebral care apare în urma unei infecții sinusale rămâne o considerație importantă atât la adulți , cât și la copii . Rănile prin împușcare în creier devitalizează țesutul și pot lăsa fragmente metalice care pot servi drept focar de infecție . Alte proiectile care au fost asociate cu abcesele cerebrale sunt vârfurile de creion care rănesc ochiul sau săgețile. În astfel de cazuri, un abces cerebral se poate dezvolta la mulți ani după leziune . Ocazional, un abces cerebral poate rezulta din traumatisme faciale sau

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza abcesului cerebral

1. Abcesul cerebral are două cauze principale:
   a) Răspândirea directă a unei infecții la nivelul urechii medii, sinusului frontal sau dinților.
   b) Răspândire hematogenă dintr-o infecție pulmonară, cutanată, pelviană și intraabdominală, precum și în endocardită, bacteriemie după dilatare esofagiană, cardiopatie cianotică (abcese multiple la joncțiunea substanței cenușii).
2. Localizarea abcesului poate fi frontală sau temporală , frontoparietală, parietală, cerebeloasă și occipitală.
3. Cerebrita (inflamație acută și edem) progresează spre necroză, urmată de formarea unei capsule fibroase.

O complicație a unei proceduri neurochirurgicale : Dezvoltarea unui abces cerebral după neurochirurgie poate fi întârziată, iar o infecție simptomatică poate apărea la 3 până la 15 luni după operație .

RĂSPÂNDIRE HEMATOGENĂ

Abcesele asociate cu bacteriemia sunt de obicei multiple și situate în zona arterei cerebrale medii . Inițial, acestea tind să fie localizate la joncțiunea dintre substanța cenușie și cea albă, unde fluxul sanguin capilar este lent și unde este cel mai probabil să se adăpostească embolii septici . Microinfarctul lezează bariera hematoencefalică , permițând bacteriilor să invadeze cortexul cerebral .

Printre principalele infecții care produc invazie hematogenă a creierului se numără:

- Infecții pulmonare cronice , cum ar fi abcesul pulmonar și empiemul, frecvent la gazdele cu bronșiectazie sau fibroză chistică .
- Infecțiile

blană.

- Infecții

pelvină .

- Infecții intraabdominale.
- Dilatarea esofagiană și scleroza endoscopică a varicelor esofagiene .
- Endocardită bacteriană (2 până la 4% din cazuri).
- Cardiopatie congenitală cianotică (mai frecventă la copii) .

La 20 până la 40% dintre pacienții cu abces cerebral, nu se poate identifica o localizare primară sau o afecțiune subiacentă .

Localizarea abcesului cerebral reflectă locul infecției primare . În ordinea descrescătoare a frecvenței, abcesele se găsesc cel mai adesea în lobii frontal sau temporal, frontoparietal, parietal, cerebelos și occipital .

Modificările histologice din creier depind de durata infecției . Leziunile precoce (prima sau

Microbiologie

Cauzele bacteriene ale abcesului cerebral sunt foarte variabile. Agenții patogeni implicați variază în funcție de locul infecției primare , de vârsta pacientului (microorganismele diferă adesea între copii și adulți) și de starea imună a gazdei . Microorganismul sau microorganismele recuperate din abcesul cerebral oferă frecvent indicii despre locul principal al infecției și despre orice potențială afecțiune subiacentă, nediagnosticată, la gazdă .

Bacteriile anaerobe sunt componente comune ale abceselor cerebrale și, de obicei, își au originea în flora orală normală. Cu toate acestea, ocazional, infecțiile intraabdominale sau pelvine pot provoca...

un microorganism anaerob care se implantează în cortexul cerebral. Anaerobii în astfel de cazuri reflectă adesea flora colonului sau a tractului genital feminin. Anaerobii cel mai frecvent cultivați din abcese cerebrale includ streptococi anaerobi, specii *de Bacteroides* (inclusiv *B. fragilis), Prevotella melaninogenicus, Propionibacterium , Fusobacterium , Eubacterium , Veillonella* și *Actinomyces .*

aerobi sunt , de asemenea , întâlniți frecvent , inclusiv *S. viridans, S. milleri ,* streptococi microaerofili , *S. pneumoniae* (rar) și *S. aureus.* Acesta din urmă este cel mai frecvent agent patogen în abcesele cerebrale apărute în urma unor traumatisme sau proceduri neurochirurgicale . S. *milleri* este foarte frecvent , iar acest microorganism posedă enzime proteolitice care predispun *la* necroza tisulară și formarea de abcese .

aerobi gram-negativi nu sunt de obicei recuperați din abcesele cerebrale decât după neurochirurgie sau traumatisme craniene . Când se izolează bacili gram-negativi *, E. coli ,*

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește cauzele abcesului cerebral

1. Anaerobi (din flora orală, pelvis și tract gastrointestinal):
   a) *Bacteroides* (poate include *B. fragilis)*
   b) *Prevotella melaninogenicus*
   c) *Propionibacterium, Fusobacterium, Eubacterium, Veillonella*
   d) *Actinomyces*
2. Coci aerobi gram-pozitivi:
   a) *Streptococcus milleri* (activitate proteazică, predispoziție la formarea abceselor)
   b) Streptococi microaerofili
   c) *Staphylococcus aureus* (endocardită, traumatisme, neurochirurgie)
   d) *S. viridans*
3. Bacilele Gram-negative *(Escherichia coli, Pseudomonas , Klebsiella, Proteus*) sunt mai puțin frecvente. *Haemophilus aphrophilus, Actinobacillus actinomycetemcomitans, Salmonella* și *Enterobacter* sunt

mai puțin frecvente.

4. Posibilități la gazda cu imunodeficiențe:

a) Toxoplasmoză
b) *Nocardie*
c) *Aspergillus, Cryptococcus neoformans* și *Coccidioides immitis* (ciuperci)

5. Parazitul cisticercozei este o posibilitate la imigranții comuni. Alte bacilor gram-negativi mai puțin comuni includ *H. aphrophilus* , *Actinobacillus actinomycetemcomitan, Salmonella și* speciile *de Enterobacter* .

GAZDĂ CU **DEFICIENȚE** IMUNE

La pacienții imunocompromiși, gama de microorganisme (în special agenți patogeni oportuniști) este mult mai largă . *Toxoplasma gondii se poate reactiva atunci când* sistemul imunitar mediat celular este compromis . *Nocardia asteroides* , *un* microorganism comun din sol , poate pătrunde în fluxul sanguin prin plămâni și se poate disemina în cortexul cerebral. *Aspergillus , Cryptococcus neoformans* și *Coccidioides immitis* pot, de asemenea, pătrunde prin plămâni și ulterior invada cortexul cerebral. Alți agenți patogeni care produc abcese cerebrale la gazdele imunocompromise includ Candida *albicans , mucormicoza* (*Zygomyces*) , Cladosporium *trichoides și* speciile *de Curvularia* .

Persoanele infectate cu HIV dezvoltă adesea infecții ale cortexului cerebral. *Toxoplasma gondii* este cea mai frecventă cauză a abceselor cerebrale la acești pacienți, dar pot apărea - simultan mai multe infecții ale SNC . Tuberculoame , criptococoame , leucoencefalopatie multifocală progresivă și infecții *Limfomul* cu *L. monocytogenes* , *Salmonella* , *Candida* , *Histoplasma și Aspergillus* a fost raportat ca o cauză a leziunilor SNC legate de infecția cu HIV . La pacientul cu SIDA, limfomul SNC seamănă adesea și cu un abces cerebral (vezi Capitolul 17) .

IMIGRANȚI

Paraziții sunt cea mai frecventă cauză a abceselor cerebrale la persoanele care au locuit anterior în afara Statelor Unite. Cisticercoza este responsabilă pentru 85% din infecțiile cerebrale din Mexico City (vezi Capitolul 12). Alți paraziți care cauzează abcese cerebrale includ Entamoeba *histolytica , Schistosoma japonicum* și speciile *de Paragonimus* .

Semne și simptome clinice

Simptomele unui abces cerebral tind să se dezvolte treptat și sunt adesea nespecifice , ceea ce întârzie diagnosticul . Intervalul mediu dintre simptome este... Primul simptom și diagnosticul durează două săptămâni.

Așa cum s-a observat în cazul 6.4, cefaleea este cel mai frecvent simptom . De obicei, este localizată pe partea laterală a abcesului, dar în unele cazuri, cefaleea este generalizată. Așa cum se observă în meningita bacteriană , cefaleea este de obicei acută și nu este ameliorată de aspirină sau alte analgezice fără prescripție medicală . La pacienții cu cardiopatie cianotică și cefalee inexplicabilă , diagnosticul de abces cerebral trebuie întotdeauna exclus .

Aproape 15% dintre pacienți se plâng de rigiditate a gâtului similară cu meningita. Meningismul este cel mai adesea asociat cu un abces cerebral în lobul occipital sau cu un abces care se scurge în ventriculul lateral .

Cuadro 6.6. Manifestaciones neurológicas del absceso cerebral

Ubicación	Déficit neurológicos
Temporal	Afasia de Wernicke, cuadrantanopsia superior homónima, debilidad muscular facial contralateral leve
Frontal	Aletargamiento, desatención, juicio alterado, mutismo, convulsiones además de reflejos de sujeción,
Parietal	Alteración del sentido de la posición, discriminación de dos puntos y estereognosis; convulsiones motoras y sensoriales focales, hemianopsia homónima; alteración del nistagmo opocinético
Cerebelar	Ataxia, nistagmo (más agudo al mirar hacia la lesión); falta de coordinación ipsolateral de los movimientos de brazos y piernas con temblores por movimiento voluntario; progreso rápido (por lo general, no encapsulado)
Tallo cerebral	Debilidad facial y disfagia, otras múltiples parálisis de nervios craneales, hemiparesia contralateral

Modificările stării mentale sunt frecvente. La pacienții cu abces al lobului frontal, principalul simptom poate fi reprezentat de modificări subtile ale judecății și lipsa de atenție . Letargia poate evolua spre comă, iar aceste modificări sunt considerate a fi principala consecință a edemului cerebral și a creșterii presiunii intracraniene . Dezvoltarea unei comă este asociată cu un prognostic rezervat . Vărsăturile se pot dezvolta, de asemenea, ca o consecință a creșterii presiunii intracraniene .

Absența febrei nu exclude diagnosticul de abces cerebral . Un procent semnificativ de pacienți cu această boală (45 până la 50%) nu prezintă un răspuns febril. Deficitele neurologice focale se dezvoltă de obicei la zile sau săptămâni după debutul cefaleei și sunt observate la jumătate dintre pacienți la internare. Deficitele neurologice specifice depind de localizarea abcesului (Tabelul 6.6) . Paralizia poate fi observată ca o consecință a creșterii presiunii intracraniene în nervii cranieni cinci și trei. Edemul papilar este o manifestare tardivă a creșterii presiunii intracraniene și este observat la 25% dintre pacienți. Așa cum s-a observat în cazul 6.4, convulsiile focale sau mari se dezvoltă la 25% dintre pacienți și sunt cel mai frecvent legate de un abces cerebral în lobul frontal .

Diagnostic

Semnele focale (de exemplu, deficite unilaterale ale nervilor cranieni, hemipareză) sau simptomele (de exemplu, cefalee unilaterală) și edemul papilar sugerează o leziune ocupantă de spațiu în cortexul cerebral. În această circumstanță , puncția lombară este contraindicată până când această posibilitate este exclusă. Edemul cerebral asimetric asociat cu un abces cerebral poate produce hernierea trunchiului cerebral la 15% până la 30% dintre pacienți dacă presiunea LCR este redusă sub stratul cerebral prin puncție lombară . Înainte de puncția lombară trebuie efectuată o tomografie computerizată sau un RMN cu substanță de contrast pentru a exclude leziunile cerebrale focale. Trebuie prelevate probe de sânge pentru cultură (pozitive în 15% din cazuri), iar terapia antibiotică parenterală empirică trebuie inițiată înainte de tomografia computerizată sau RMN. Dacă studiul este negativ, atunci se poate efectua puncție lombară .

TOMOGRAFIE COMPUTERIZATĂ

O tomografie computerizată (CT) nu este la fel de sensibilă ca un RMN pentru diagnosticarea unui abces cerebral, dar este adesea mai ușor de obținut în departamentul de urgență. Când se suspectează grav un abces cerebral, trebuie efectuată o tomografie computerizată cu substanță de contrast . Leziunea apare diferit pe scanare în funcție de durata infecției , iar aceste diferențe reflectă histopatologia .

1. **Cerebrită incipientă.** Leziunea apare ca o zonă neregulată , cu densitate mică, care nu se intensifică după injectarea de substanță de contrast .
2. **Cerebrită posterioară.** Leziunea se mărește și prezintă un inel difuz , gros, de contrast după injectarea cu substanță de contrast . Inelul de contrast reprezintă perturbarea barierei hematoencefalice și dezvoltarea unei capsule inflamatorii (Figura 6.5).
3. **Cerebrită tardivă. Necroza se dezvoltă** frecvent în cazul cerebritei tardive . Imagistica pre-contrast relevă un inel cu o densitate mai mare decât creierul edematos din jur . Injecția de contrast arată un inel subțire a cărui grosime nu este uniformă .
4. **Abces vindecat.** Odată ce abcesul s-a vindecat, capsula de colagen rezultată devine izodensă (aceeași densitate ca țesutul înconjurător) și infuzia de contrast nu mai are ca rezultat o creștere a intensității inelare .

IMAGISTICA PRIN REZONANȚĂ MAGNETICĂ

RMN- ul este studiul diagnostic de elecție pentru evaluarea unui abces cerebral . Acesta trebuie efectuat utilizând acid dietilentriamin petaacetic pe bază de gadoliniu , care traversează bariera hematoencefalică afectată . Acest agent crește intensitatea T1 și produce un contrast mai pronunțat al leziunilor .

Figura 6.5. Tomografia computerizată cu substanță de contrast arată un abces cerebral. Se observă leziunea mare, cu contrast inelar, în cortexul frontal stâng, asociată cu edem și obliterarea marcată a ventriculului lateral.

care poate fi obținută cu CT . Comparativ cu CT , RMN

- Este mai sensibil pentru detectarea cerebritei precoce .
- Este mai sensibil la detectarea daunelor la sateliți și este capabil pentru detectarea leziunilor cu diametru mai mic (rezoluție de 1 mm).
- Estimează mai precis extinderea necrozei centrale, a creșterii inelare și a edemului cerebral .
- vizualiza mai bine trunchiul cerebral.

Puncție lombară

Așa cum s-a menționat anterior în acest capitol , puncția lombară este contraindicată la pacienții cu abces cerebral din cauza riscului de hernie . Când acest test a fost efectuat accidental , profilul lichidului cefalorahidian indică o infecție parameningeală ; adică număr moderat de leucocite (mai puțin de 500), de obicei cu predominanță de celule mononucleare ; glucoză normală și proteine normale în lichidul cefalorahidian (Tabelul 6.3). Rareori , un abces se poate rupe în ventriculul lateral , provocând meningită francă și, ca urmare , un profil al lichidului cefalorahidian cu predominanță de PMN (până la 160.000/mm³), glucoză scăzută și proteine ridicate .

Tratament

Obiectivele terapiei sunt sterilizarea abcesului (abceselor) și reducerea efectului de masă cauzat de necroză și edemul cerebral. Deoarece drenajul chirurgical al unui abces cerebral este de obicei necesar , trebuie contactat un neurochirurg imediat ce se pune diagnosticul .

ANTIBIOTICE

o terapie intravenoasă prelungită cu antibiotice (6 până la 8 săptămâni). Pot fi alese mai multe medicamente în funcție de agentul patogen sau agenții patogeni probabili . Odată ce microorganismul cauzator a fost izolat și s-au efectuat testele de sensibilitate , regimul medicamentos poate fi modificat .

În doze mari rămâne principalul tratament atunci când se suspectează o origine dentară . Penicilina acoperă întreaga floră orală, inclusiv streptococii aerobi și anaerobi . Metronidazolul este, de asemenea, recomandat pentru majoritatea pacienților, deoarece acest antibiotic...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul unui abces cerebral

1. Simptomele focale sau semnele neurologice, pe lângă edem papilar, sugerează posibilitatea unei leziuni ocupante de spațiu; puncția lombară este contraindicată .
2. După hemocultura și antibioticele empirice, se efectuează o tomografie computerizată (CT) sau o imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cu substanță de contrast.
3. RMN-ul este preferabil CT-ului (detectează cerebrita precoce și leziunile mai mici și vizualizează trunchiul cerebral).
4. În imagini sunt detectate patru etape:
   a) Cerebrită precoce (edem, creșterea inelară a vizibilității).
   b) Cerebrită posterioară (contracție inelară cu capsulă precoce, edem).
   c) Cerebrită tardivă (necroză, inelul se observă fără substanță de contrast, inel subțire, cu contrast neuniform).
   d) Abces vindecat (fără captare inelară, leziunea devine izodensă).
5. Puncția lombară este contraindicată.

Pătrunde ușor în abcesele cerebrale; concentrațiile intralezionale ating 40 pg/ml. Acest medicament are o activitate letală excelentă împotriva tuturor anaerobilor, dar nu este activ împotriva microorganismelor aerobe . La majoritatea pacienților , o

cefalosporină de generația a treia trebuie inclusă în regimul de tratament pentru a acoperi Enterobacteriaceae , care pot fi prezente , în special la pacienții cu abcese cerebrale legate de o infecție cronică a urechii . Dozele mari de ceftriaxonă și cefotaximă sunt la fel de eficiente și trebuie utilizate, cu excepția cazului în care se suspectează în mod puternic prezența *Pseudomonas aeruginosa* . Când se cultivă *P. aeruginosa sau* când se dezvoltă un abces cerebral în urma unei proceduri neurochirurgicale , se recomandă administrarea de doze maxime de
Ceftazidimă sau cefepimă. La pacienții care dezvoltă un abces cerebral în urma unui traumatism cranio-cerebral penetrant sau a unei craniotomii și la pacienții cu bacteriemie cu *S. aureus* , trebuie inclusă o doză mare de oxacilină sau nafcilină. Aminoglicozidele , eritromicina, tetraciclinele și cefalosporinele de primă generație nu trebuie utilizate pentru tratarea abceselor cerebrale, deoarece aceste medicamente nu traversează bariera hematoencefalică.

CHIRURGIE

Drenajul chirurgical este în general necesar atât pentru diagnostic , cât și pentru tratament. Aspirația cu ac este preferată în aproape toate cazurile, deoarece această procedură reduce amploarea leziunilor neurologice . La pacienții cu abces cerebral traumatic , se preferă o procedură deschisă pentru a îndepărta fragmentele osoase și materialele străine . Excizia chirurgicală a întregii capsule crește considerabil probabilitatea de vindecare în abcesele cerebrale micotice .
În cazurile de cerebrită incipientă fără dovezi de necroză cerebrală și la pacienții cu abcese situate în regiuni vitale ale creierului inaccesibile aspirației , intervenția chirurgicală poate fi amânată sau evitată . Când se ia decizia de a nu drena imediat, monitorizarea cu scanări CT și RMN secvențiale este esențială . După inițierea tratamentului cu antibiotice empirice pentru un abces cerebral stabilit, indicațiile pentru intervenția chirurgicală includ lipsa ameliorării clinice în decurs de o săptămână, depresia centrului senzorial, semne de creștere a presiunii intracraniene , abces multilocular, dimensiunea abcesului care depășește 2,5 cm și creșterea progresivă a diametrului inelului abcesului. Îmbunătățirea contrastului la locul abcesului poate persista timp de câteva luni, astfel încât această constatare nu este utilă în deciderea intervenției chirurgicale sau a continuării terapiei cu antibiotice .

GLUCOCORTICOIZI

Glucocorticoizii trebuie administrați numai pacienților cu dovezi ale efectului de masă și o stare mentală deprimată . Dacă se utilizează, dexametazona intravenoasă trebuie administrată la o doză de încărcare de 10 mg, urmată de 4 mg la fiecare 6 ore.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește

tratamentul și rezultatul abcesului cerebral

1. Terapia cu antibiotice trebuie prelungită (6 până la 8 săptămâni) și trebuie utilizate doze mari de antibiotice.
   a) penicilină intravenoasă (acoperă flora orală).
   b) metronidazol intravenos (se concentrează în abcese și distruge toți anaerobii).
   c) aerobe gram- pozitive și gram-negative). Dacă există posibilitatea prezenței *Pseudomonas , se înlocuiește cu ceftazidimă sau cefepimă.*
   d) Nafcilină sau oxacilină (pentru abces după traumatisme craniene, neurochirurgie sau bacteriemie *cu Staphylococcus aureus* . Se utilizează vancomicină dacă se suspectează prezența *S. aureus* rezistent la meticilină .)

2. Neurochirurgia este de obicei necesară pentru cultură și drenaj. Consultați întotdeauna un neurochirurg.
   a) De obicei, se preferă aspirația cu ac (mai puține daune colaterale).
   b) Excizia deschisă este recomandată după traumatisme craniene și în cazul abceselor fungice.
   c) Se recomandă observarea în cazurile de cerebrită incipientă, cu investigații imagistice frecvente (tomografie computerizată sau imagistică prin rezonanță magnetică).

3. Utilizați dexametazona în prezența efectului de masă și a stării mentale deprimate. Evitați-o ori de câte ori este posibil, deoarece
   a) Reduce îmbunătățirea contrastului în timpul imaginilor.
   b) Încetinește formarea capsulei și crește riscul de ruptură ventriculară.
   c) Reduce pătrunderea antibioticului în abces.

4. Mortalitatea variază de la 0 la 30%. Un prognostic nefavorabil este asociat cu
   a) progres rapid în spital.
   b) comă la momentul internării
   c) ruptură în ventricul

ore. Medicația trebuie întreruptă cât mai curând posibil .

Adăugarea de glucocorticoizi are numeroase dezavantaje. Acești agenți reduc creșterea contrastului la CT, ceea ce face mai dificilă monitorizarea modificărilor dimensiunii abcesului . Glucocorticoizii încetinesc, de asemenea , formarea capsulei (crescând riscul de ruptură ventriculară) și reduc penetrarea antibioticelor în abces prin îmbunătățirea integrității barierei hematoencefalice .

Prognoză și rezultat

Mortalitatea cauzată de abcesele cerebrale variază între 0 și 30%. Utilizarea CT și RMN a îmbunătățit rezultatele , permițând un diagnostic precoce și o monitorizare mai precisă a răspunsului la terapie.

Unii factori de prognostic negativ pentru recuperare includ

- progresia rapidă a infecției înainte de spitalizare ,

- stupoare sau comă la momentul internării (mortalitate de 60 până la 100%) și
- Ruptura abcesului în ventricul (mortalitate 80 până la 100%).

Pacienții care supraviețuiesc prezintă o incidență ridicată a sechelelor neurologice (30 până la 60%), convulsiile fiind cele mai frecvente . Această problemă persistentă apare cel mai frecvent după un abces cerebral.

epidural și subdural intracranian

PUNCTE CHEIE

abcesele epidurale

și subdurale intracraniene

1.	Legat de sinuzita frontală, mastoidita și neurochirurgia .
2.	*Staphylococcus aureus* este o cauză frecventă; în rest, microbiologia este similară cu cea a unui abces cerebral.
3.	Abcesul epidural progresează lent și necesită drenaj chirurgical.
4.	Abcesul subdural se răspândește rapid
a)	Adesea seamănă cu meningita.
b)	Puncția lombară este contraindicată; se recomandă tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică de urgență.
c)	Este necesară drenarea imediată.
d)	Mortalitatea variază între 14 și 18%.

GRAVITATE POSIBILĂ

Un abces subdural se răspândește rapid. Drenajul chirurgical de urgență salvează vieți.

epidurale și subdurale sunt mai puțin frecvente. Acestea rezultă de obicei din răspândirea infecției de la un focar de osteomielită după o neurochirurgie , de la un sinus infectat (în special sinusul frontal) sau, mai rar , de la o ureche medie sau o mastoidă infectate. La sugari, revărsatele epidurale pot complica meningita bacteriană; cu toate acestea, spre deosebire de forma observată la adulți, acestea rareori necesită drenaj. Bacteriile care cauzează aceste infecții cu spațiu închis reflectă locul principal al infecției; * Sarata * *este* cea mai frecventă , urmată de streptococii aerobi . Alți agenți patogeni includ * *Pneumoniae* *, * *Haemophilus influenzae* * și microorganisme gram-negative. Anaerobi precum streptococii anaerobi și *B. fragilis* pot fi, de asemenea, asociați cu această infecție . Pacienții cu sinuzită cronică și mastoidită au frecvent abcese polimicrobiene.

Abcesele epidurale se formează între craniu și dura mater (Figura 6.1). Deoarece dura mater este de obicei strâns lipită de craniu , această infecție rămâne localizată și se răspândește lent, asemănându-se clinic cu un abces cerebral . La examinare , în regiunea subgaleală se pot observa eritem localizat, umflare și sensibilitate . Empiemul subdural din regiunea craniană progresează mult mai rapid decât un abces epidural , răspândindu-se de obicei rapid în tot craniul. Pacienții apar în stare acută de boală și septici . Aceștia se plâng de cefalee acută localizată la locul infecției , iar rigiditatea gâtului se dezvoltă adesea, sugerând un diagnostic de meningită. Deficite neurologice focale sunt observate în decurs de 24 până la 48 de ore , iar jumătate dintre acești pacienți dezvoltă convulsii. Puncția lombară este contraindicată din cauza riscului ridicat de hernie a trunchiului cerebral . Trebuie efectuată o tomografie computerizată cu substanță de contrast și , în aproape toate cazurile, imaginile arată abcesul și osteomielită, infecție sinusală sau mastoidită concomitente. În abcesele epidurale sau subdurale incipiente , un RMN poate detecta edemul cortical incipient și acumulări mai mici de lichid inflamator . La pacienții suspectați de boală incipientă, a căror tomografie computerizată este negativă , trebuie efectuat un RMN .

Empiemul subdural este o urgență neurochirurgicală . Drenajul imediat este necesar pentru a preveni decesul cauzat de hernie cerebrală. Trepanația exploratorie și drenajul oarb au salvat vieți în cazurile cu progresie rapidă . Terapia cu antibiotice trebuie instituită imediat . Se utilizează aceleași scheme terapeutice recomandate pentru abcesele cerebrale . Rata mortalității în cazul empiemului subdural rămâne ridicată, între 14 și 18%, iar prognosticul este deosebit de critic .
pacienții aflați în comă . Abcesul epidural este mai puțin periculos, dar necesită și drenaj chirurgical . Mortalitatea este scăzută; cu toate acestea, dacă nu este tratată , această infecție se poate răspândi în spațiul subdural.

ABCES SPINAL EPIDURAL

GRAVITATE POSIBILĂ

Adesea are un debut subacut. Dezvoltarea slăbiciunii motorii indică un infarct iminent al măduvei spinării și necesită drenaj chirurgical de urgență.

După ce dura mater trece pe sub foramen magnum, aceasta nu mai aderă strâns la osul care înconjoară măduva spinării . Există un spațiu anterior și unul posterior care conțin grăsime și vase de sânge . Infecția se poate răspândi în spațiul epidural din cauza osteomielitei vertebrale sau a unei infecții a spațiului discal. Infecția spațiului epidural după plasarea unui cateter epidural este din ce în ce mai frecventă , la fel ca și infecția postoperatorie în urma altor proceduri .
Proceduri chirurgicale în zona măduvei spinării . Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi, infecțiile tractului urinar și abuzul de droguri intravenoase pot provoca bacteriemie și invazia spațiului epidural. La aproape o treime dintre pacienți, nu se identifică nicio cauză primară.

Masa inflamatorie legată de infecție poate comprima rădăcinile nervoase, precum și ieșirea din canalul spinal , provocând durere radiculară și constatări compatibile cu disfuncția neuronilor motori inferiori (scăderea (a reflexelor, pierderea sensibilității la atingere ușoară și a senzației de durere în dermatomi specifici) . Pe lângă durerea radiculară, pacienții se plâng de dureri localizate de spate. Aceste simptome sunt frecvent însoțite de stare generală de rău și febră. Pe măsură ce masa epidurală se extinde, aceasta comprimă măduva spinării , rezultând modificări ale neuronilor motori superiori, cum ar fi un reflex Babinski pozitiv , hiperreflexie

Abcesul epidural, pierderea funcției motorii și disfuncția vezicii urinare sunt simptome frecvente . De obicei , în decurs de 24 de ore de la debutul paraliziei , vascularizația măduvei spinării este perturbată ireversibil , ducând la infarct și paraplegie permanentă. Pentru a evita acest rezultat devastator, medicii ar trebui să ia în considerare un abces spinal epidural în diagnosticul diferențial al durerilor de spate. La pacientul cu dureri de spate și febră, un abces spinal epidural trebuie luat în considerare cu tărie.

util poate fi obținut din examenul fizic . În abcesele epidurale posterioare, se observă sensibilitate localizată peste zona infectată. Cu toate acestea , în abcesele epidurale anterioare (o apariție mai puțin frecventă), infecția este profundă și sensibilitatea nu poate fi evidențiată . Formarea unui abces epidural poate fi ușor vizualizată la RMN (Figura 6.6), care

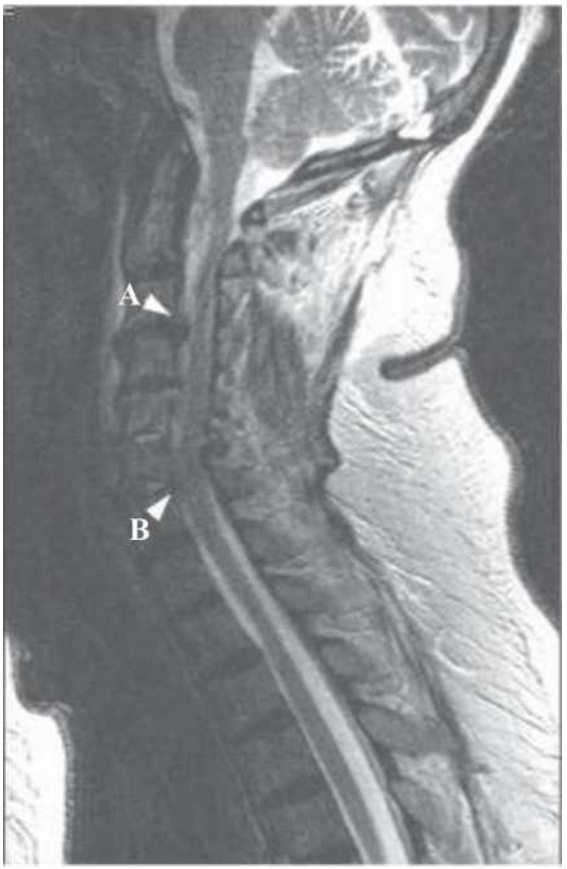


Figura 6.6. Imagistica prin rezonanță magnetică cu substanță de contrast arată un abces epidural cauzat de *Staphylococcus aureus* . **A.** Vedere sagitală: Este vizibilă o masă anterioară care comprimă măduva spinării. Augmentarea difuză indică o inflamație extinsă. Zona de îngustare a canalului spinal este delimitată de vârfurile de săgeți. **B.** Vedere axială: Se observă un abces epidural anterior în canalul spinal (vârfuri de săgeți), comprimând măduva spinării pe peretele posterior al canalului. Imagini oferite de Dr. Ron Quisling, Colegiul de Medicină al Universității din Florida.

Este testul preferat. O tomografie computerizată cu substanță de contrast cu gadoliniu este, de asemenea, o metodă de diagnostic eficientă , dar este rar utilizată în zilele noastre .

Bacteriologia abcesului epidural reflectă locul principal al infecției . S. *aureus* , *inclusiv forma rezistentă la* meticilină (MRSA), este cultivat în mai mult de jumătate din cazuri. Aerobii Gram-negativi sunt a doua cauză cea mai frecventă , urmați de streptococi aerobi , *S. epidermidis și* anaerobi. *Mycobacterium tuberculosis* este

PUNCTE CHEIE

Referitor la abcesul epidural spinal

1. În spațiul epidural anterior și posterior al canalului rahidian există grăsime și vase mici.
2. Spațiul epidural spinal se poate infecta prin
   a) răspândirea infecției cu osteomielite sau a infecției spațiului discal.
   b) intervenție chirurgicală la nivelul coloanei vertebrale sau plasarea unui cateter epidural.
   c) răspândirea hematogenă a unei infecții cutanate sau ale tractului urinar sau din cauza abuzului de droguri administrat intravenos.
3. Semnele și simptomele includ
   a) dureri în partea inferioară a spatelui și febră.
   b) durere radiculară însoțită de deficite ale neuronilor motori inferiori.
   c) Semnele de compresie a măduvei spinării apar în stadii ulterioare (reflex Babinski, hiperreflexie, pierderea - funcției motorii, disfuncție a vezicii urinare). Paraplegia ireversibilă se poate dezvolta după 24 de ore de la debut.
   d) sensibilitate localizată a procesului spinos în abcesele epidurale posterioare.
4. La pacienții cu dureri de spate și febră, luați întotdeauna în considerare un abces epidural spinal.
5. Rezonanța magnetică cu substanță de contrast este studiul diagnostic de elecție.
6. Tratamentul afectează
   a) Drenajul chirurgical de urgență este indicat dacă examenul fizic sugerează afectare neurologică sau dacă RMN-ul arată o compresie semnificativă a măduvei spinării.
   b) se suspectează prezența *Staphylococcus aureus rezistent la meticilină* , este necesară și acoperirea cu vancomicină.

O altă cauză importantă, cel mai adesea legată de infecția tuberculoasă a vertebrelor toracice .

Deoarece complicațiile neurologice sunt imprevizibile, decompresia chirurgicală este recomandată în toate cazurile în care RMN-ul sugerează afectare neurologică sau dovezi ale unei compresii semnificative a măduvei spinării . Drenajul este combinat cu tratament antibiotic (4 până la 6 săptămâni). Doze mari de nafcilină sau oxacilină (sau vancomicină dacă se suspectează MRSA), ceftriaxonă și metronidazol sunt recomandate ca terapie empirică , în funcție de rezultatele culturilor .

LECTURI SUGESTIATE

Meningita bacteriană

Choi C. Meningita bacteriană la adulții în vârstă. *Clin Infect Dis.* 2001: 33:1380-1385.

de Gans J, van de Beek D. Dexametazonă la adulți cu meningită bacteriană. *N Engl J Med.* 2002;347:1549-1556.

Durand ML, Calderwood SB, Weber DJ și alții. Meningita bacteriană acută la adulți: o trecere în revistă a 493 de episoade. *N Engl J Med.* 1993:328: 21-28.

Hussein AS, Shafran SD. Meningita bacteriană acută la adulți. O analiză pe 12 ani. *Medicine (Baltimore).* 2000:79:360-368.

Odio CM, Faingezicht I, Paris M, și alții. Efectele benefice ale administrării precoce a dexametazonei la sugari și copii cu meningită bacteriană. *N Engl J Med.* 1991:324:1525-1531.

Swartz MN, Dodge PR. Meningita bacteriană - o trecere în revistă a aspectelor selectate. *N Engl J Med.* 1965;272:725, 779, 842, 898, 954, 1.003

Thomas KE, Hasbun R. Jekel J, Quagliarello VJ. Acuratețea diagnostică a semnului Kernig, semnului Brudzinski și rigidității nucale la adulții cu suspiciune de meningită. *Clin Infect Dis.* 2002;35:46-52.

Tunkel AR, Hartman BJ, Kaplan SL și alții. Ghiduri practice pentru gestionarea meningitei bacteriene. *Clin Infect Dis.* 2004: 39:1267-1284.

Uchihara T, Tsukagoshi H. Accentuarea bruscă a cefaleei: cel mai sensibil - semn al pleocitozei LCR. *Cefalee.* 1991:31:167-171.

Meningită aseptică

Isaacson E, Glaser CA, Forghani B și alții. Dovezi ale infecției cu virusul herpes uman 6 la 4 pacienți imunocompetenți cu encefalită. *Clin Infect Dis.* 2005:40:890-893.

Kupila L, Vuorinen T, Vainionpaa R, Hukkanen V, Marttila RJ, Kotilai- nen P. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an aduli population. *N eurologie.* 2006;66:75-80.

Encefalită

Benson PC, Swadron SP. Tratamentul empiric cu aciclovir este rareori inițiat în departamentul de urgență la pacienții diagnosticați în cele din urmă cu falită encefalică. *Ann EmergMed.* 2006;47:100-105.

Lury KM, Castillo M. Encefalita ecvină estică: constatări CT și RMN într-un caz. *EmergRadiol.* 2004;11:46-48.

Meningita tuberculoasă

Berger JR. Meningită tuberculoasă. *Curr Opin Neurol.* 1994:7: 191-200.

Off enbacher H, Fazekas F, Schmidt R și alții. RMN în goencefalita meninică tuberculoasă: raport a patru cazuri și o trecere în revistă a literaturii de neuroimagistică, *J Neurol.* 1991:238:340-344.

Patel VB, Padayatchi N, Bhigjee AI, et al. Meningita tuberculoasă multirezistentă în KwaZulu-Natal, Africa de Sud. *Clin Infect Dis.* 2004;38:851-856.

Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD și alții. Dexametazonă pentru tratamentul meningitei tuberculoase la adolescenți și adulți. *N Engl J Med.* 2004;351:1741-1751.

Meningita criptococică

Ecevit IZ, Clancy CJ, Schmalfuss IM, Nguyen MH. Prognosticul slab al criptococozei sistemului nervos central la pacienții neimunosupresați: un apel pentru o mai bună recunoaștere a bolii și evaluare a adjuvantelor terapiei antifungice. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1443-l447.

Rex JH, Larsen RA, Dismukes WE, Cloud GA, Bennett JE. Pierderea catastrofală a vederii cauzată de meningita *cu Cryptococcus neoformans* . *Medicine (Baltimore).* 1993;72:207-224.

Abces cerebral

Corson MA, Postlethwaite KP, Seymour RA. Sunt infecțiile dentare o cauză a abcesului cerebral? Prezentare de caz și analiză a literaturii de specialitate. *Oral Dis.* 2001:7:61-65.

Jansson AK, Enblad P, Sjolin J. Eficacitatea și siguranța cefotaximei în combinație cu metronidazol pentru tratamentul empiric al abcesului cerebral în practica clinică: un studiu retrospectiv a 66 de cazuri consecutive. *Eur J Clin Microbial Infect Dis.* 2004;23:7-l4.

Seydoux C, Francioli P. Abcese cerebrale bacteriene: factori care influențează mortalitatea și sechelele. *Clin Infect Dis.* 1992;15:394-401.

Su TM, Lan CM, Tsai YD, Lee TC, Lu CH, Chang WN. Abces cerebral piogen multilocular: experiență la 25 de pacienți. *N eurosurgery* 2003;52:1075-1080.

Abces subdural și epidural

Darouiche RO. Abces epidural spinal. *N Engl J Med.* 2006;355:2012-20.

Dill SR, Cobbs CG, McDonald CK. Empiem subdural: analiza a 32 de cazuri și recenzie. *Clin Infect Dis.* 1995;20:372-386.

Mackenzie AR, Laing RB, Smith CC, Kaar GE, Smith FW. Abcesul epidural spinal: importanța diagnosticului și tratamentului precoce . *„Neurol N eurosurg Psychiatry.* 1998;65:209-212."

Nussbaum ES, Rigamonti D, Standiford H, Numaguchi Y, Wolf AL, Robinson WL. Abces epidural spinal: raport a 40 de cazuri și o recenzie. *Surg Neurol.* 1992:30:225-231.

Rich PM, Deasy NP, Jarosz JM. Empiem dural intracranian. *Br J Radiol.* 2000:73:1329-1336.

Infecții cardiovasculare

Timp recomandat pentru finalizare: 1 zi

Frederick Southwick, MD

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Ce leziuni cardiace predispun la endocardită bacteriană?*
2. *Dacă se administrează profilaxie antibiotică, ce antibiotic ar trebui administrat?*
3. *Care sunt cele mai frecvente simptome ale - endocarditei bacteriene subacute?*
4. *Când se suspectează endocardita bacteriană, ce leziuni cutanate trebuie căutate și cu ce Cât de des se observă acestea?*
5. *Cum ar trebui prelevate probele de sânge pentru cultură dacă medicul suspectează endocardită bacteriană?*
6. *Sunt antibioticele bacteriostatice eficiente în tratarea endocarditei bacteriene?*
7. *La un pacient cu bacteriemie legată liniar de* Staphylococcus aureus *, cât timp ar trebui administrate antibiotice?*
8. *Ce constatare fizică cheie este cea mai utilă pentru detectarea tamponadei cardiace?*

■ INFECȚII CARDIOVASCULARE

GRAVITATE POSIBILĂ

Endocardita acută pune viața în pericol și necesită adesea intervenție chirurgicală. Endocardita subacută este o boală indolentă care poate persista timp de luni de zile.

Endocardita este o boală a persoanelor în vârstă. În edițiile recente, mai mult de jumătate dintre pacienții cu endocardită aveau peste 50 de ani . Odată cu disponibilitatea tratamentului rapid pentru infecțiile cu streptococi de grup A, incidența cardiopatiei reumatice a scăzut , eliminând acest factor de risc important pentru endocardita la tineri . Odată cu creșterea speranței de viață la nivel mondial , procentul persoanelor în vârstă va continua să crească, iar numărul pacienților vârstnici cu endocardită infecțioasă este de așteptat să crească în viitor .

ENDOCARDITIS INFECCIOSA

La endocarditis infecciosa sigue siendo un problema grave pero poco común. La incidencia varía de edición en edición, se estima que puede ir de 0.6 a 11 en una población de 100000 Es difícil determinar la incidencia exacta, pues las defi nicio- nes para la endocarditis difi eren entre una encuesta y otra Un estimado razonable podría ser 2 en una población de 100000. Esto signifi ca que el médico de cuidado primario se encontrará sólo con 1 o 2 casos durante su carrera.

La endocarditis es más común en hombres que en mujeres y la enfermedad se está volviendo cada vez más

PUNTOS CLAVE

Sobre la epidemiología de la endocarditis infecciosa

1. Una enfermedad poco común; es probable que un médico de cuidado primario vea 1 o 2 casos en toda su carrera.
2. Más común en hombres.
3. Una enfermedad cada vez más común en individuos mayores.

Patogeneză şi factori de risc predispozanţi

FACTORII GAZDĂ

infecţioasă este de obicei precedată de formarea unei leziuni cardiace predispozante . Afectarea endocardică existentă duce la acumularea de trombocite şi fibrină, rezultând endocardită trombotică non - bacteriană (ETNB). Această leziune sterilă serveşte ca un loc ideal pentru captarea bacteriilor pe măsură ce acestea trec prin fluxul sanguin . Leziunile cardiace care rezultă din afectarea endocardică şi predispun la formarea ETNB includ cardiopatia reumatică , cardiopatia congenitală (bicuspidă aortică , defectul septal intraventricular , coarctaţia de aortă şi tetralogia Fallot) , dezlipirea de valvă mitrală , cardiopatia degenerativă (boala calcifică a valvei aortice) şi plasarea de proteze valvulare .

Factorii de risc pentru endocardită reflectă patogeneza bolii . Pacienţii cu cardiopatie congenitală şi cardiopatie reumatică , cei cu un suflu audibil legat de dezlipirea valvei mitrale şi pacienţii vârstnici cu stenoză aortică calcificantă prezintă un risc crescut . Cu cât gradientul de presiune în stenoza aortică este mai mare , cu atât este mai mare riscul de a dezvolta endocardită. Persoanele care abuzează de medicamente intravenoase au un risc crescut de a dezvolta endocardită ca urmare a injectării de soluţii intravenoase contaminate cu bacterii.

Trombocitele şi bacteriile tind să se acumuleze în zone specifice ale inimii pe baza efectului Venturi . Atunci când un lichid sau un gaz trece la presiune ridicată printr -un orificiu îngust , se creează o zonă de presiune scăzută direct în fluxul descendent din orificiu . Efectul Venturi este cel mai uşor de observat prin examinarea unui râu cu curgere rapidă , umplut cu roci. Atunci când fluxul de apă este limitat la un canal mai îngust din cauza prezenţei rocilor mari, viteza curgerii apei creşte. Ca o consecinţă a efectului Venturi , se pot observa bete şi alte resturi acumulându-se în fluxul descendent din rocile obstrucţionate, în zona de presiune mai scăzută .

În mod similar, vegetaţiile se formează în partea descendente sau pe partea cu presiune mai mică a leziunii valvulare . În stenoza aortică , vegetaţiile tind să se formeze pe cuspidele de pe partea descendente a leziunii obstrucţionante . În regurgitarea mitrală , vegetaţiile sunt cel mai frecvent observate în atriu , partea cu presiune joasă a fluxului regurgitant. Prin aderarea la endocard, bacteriile patogene induc agregarea plachetară şi complexul dens plachetar-fibrină rezultat.
Oferă un mediu protector. Fagocitele nu pot intra.

PUNCTE CHEIE

Despre factorii gazdă în patogeneza endocarditei infecţioase

1. Endocardita trombotică non-bacteriană (NBTE) rezultă din deteriorarea unei valve, după care are loc sedimentarea plachetelor şi a fibrinei.

2. NBTE este rezultatul
a) o boală reumatică a inimii.
b) o cardiopatie congenitală (valvă bicuspidă, defect septal ventricular).
c) o dezlipire a valvei mitrale.
d) o boală valvulară degenerativă (boală valvulară aortică calcifică) sau
e) o valvă protetică.

3. Efectul Venturi are ca rezultat formarea de vegetaţie pe partea de joasă presiune a leziunilor valvei cu debit mare.

4. Boala valvei mitrale sau aortice este cea mai frecventă; boala valvei tricuspide este mai puţin frecventă (observată de obicei la persoanele care abuzează de droguri intravenoase).

ajunge la 10^{9} până la 10^{11} bacterii pe gram de ţesut, iar aceste bacterii - din vegetaţie intră periodic în faza metabolică inactivă , latentă .

Frecvenţa cu care toate cele patru valve se infectează reflectă probabilitatea de afectare endocardică . Se aşteaptă ca forţa de forfecare să fie mai mare în valvele expuse la presiune ridicată şi , în aproape toate cazurile, endocardita bacteriană afectează valvele din partea stângă a inimii . Valvele mitrală şi aortică sunt supuse celor mai mari presiuni şi sunt cele mai frecvent infectate. Endocardita din partea dreaptă este mai puţin frecventă (cu excepţia consumatorilor de droguri intravenoase şi a cazurilor în care este prezentă boala din partea dreaptă). De obicei , afectează valva tricuspidă . Valva pulmonară ...
Când este închisă, este supusă celei mai mici presiuni , iar infecţia în această valvă este rară .

Pacienţii cu proteze valvulare trebuie să fie foarte atenţi la semnele şi simptomele endocarditei, deoarece materialul artificial serveşte drept un loc excelent pentru aderenţa bacteriană. Pacienţii care s-au recuperat după un episod de endocardită infecţioasă prezintă un risc mai mare de a dezvolta un al doilea episod.

FACTORII BACTERIENI

Microorganismele responsabile de endocardita infecţioasă sunt aderente. Aderă mai uşor la suprafeţe inerte şi la endocard. Streptococii care

PUNCTE CHEIE

Despre factorii bacterieni în patogeneza endocarditei infecțioase

1. Bacteriile cu un conținut ridicat de dextrină aderă mai ușor la endocardita trombotică non-bacteriană (NBTE); acestea pot provoca, de asemenea, carii dentare.
   a) *Streptococcus viridans* este principala cauză a endocarditei bacteriene subacute.
   b) *S. bovis* are, de asemenea, un conținut ridicat de dextrină ; este asociat cu carcinomul de colon.
2. *Candida albicans* aderă bine la NBTE; *C. krusei* nu aderă bine.

Streptococii care exprimă dextrină pe suprafața peretelui celular aderă puternic la smalțul dentar și la alte suprafețe inerte. Streptococii care produc niveluri mai ridicate de dextrină prezintă o capacitate mai mare de a provoca carii dentare și endocardită bacteriană. *Streptococcus viridans ,* numit astfel datorită capacității sale de a provoca hemoliză verde (*„ alfa")* pe lamele de agar pentru culturi de sânge (care are frecvent un conținut mai mare de dextrină), este principala cauză a cariilor dentare și a endocarditei bacteriene. *S. mutans* și *S. sanguis* sunt speciile din acest grup care provoacă cel mai frecvent endocardită.

Streptococul de grup D , *S. bovis ,* produce niveluri ridicate de dextrină și prezintă o predispoziție mai mare de a provoca endocardită. Această bacterie pătrunde de obicei în fluxul sanguin prin tractul gastrointestinal, ca o consecință a carcinomului de colon . S. *viridans* exprimă, *de asemenea,* adeziva de suprafață FimA , iar această proteină este exprimată în tulpinile care provoacă endocardită. *Candida albicans aderă* ușor la NBTE *in vitro și provoacă endocardită, în special la* consumatorii de droguri intravenoase și la pacienții cu proteze valvulare . C. *krusei este* neaderent și rareori provoacă endocardită infecțioasă.

Aderența la constituenți specifici din NBTE poate fi , de asemenea, o caracteristică importantă a virulenței . De exemplu, tulpinile patogene de *S. sanguis sunt capabile să se lege de receptorii plachetari* , iar tulpinile de *Staphylococcus aureus* care cauzează endocardită prezintă o legare crescută de fibrinogen și fibronectină .

Înainte ca bacteriile să poată adera la NBTE, acestea trebuie să intre în fluxul sanguin . Ori de câte ori o suprafață mucoasă puternic colonizată cu floră termică este traumatizată , un număr mic de bacterii intră în fluxul sanguin , unde sunt eliminate rapid de splină și ficat . Așa cum se arată în Tabelul 7.1,

Tabelul 7.1. Cauze ale bacteriemiei care pot duce la endocardită

Procedură sau manipulare	Hemocultură pozitivă (%)
Stomatologie	
Extracția dinților	18 până la 85
Chirurgie parodontală	32 până la 88
Gumă de mestecat	15 până la 51
Spală-te pe dinți	0 până la 26
Dispozitiv de irigare orală	27 până la 50
Căile respiratorii superioare	
Bronhoscopie (endoscop rigid)	15
Intubație sau aspirație nazotraheală	16
Gastrointestinal	
Endoscopia gastrointestinală superioară	8 până la 12
Sigmoidoscopie sau colonoscopie	0 până la 9,5
Clismă cu bariu	11
Biopsie hepatică (percutanată)	3 până la 13
Urologic	
Dilatarea uretrei	18 până la 33 de
Cateter uretral	8
Cistoscopie	0 până la 17
Prostatectomie transuretrală	12 până la 46

De la Everett ED , Hirschmann JV. Bacteriemia tranzitorie și profilaxia endocarditei . O recenzie. *Medicine (Baltimore)* . 1977;56:61-77

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește cauzele bacteriemiei care pot duce la endocardită infecțioasă

1. Cauzele bacteriemiei care duc la endocardită infecțioasă sunt
   a) Proceduri stomatologice (extracții, chirurgie parodontală), irigatoare orale
   b) Amigdalectomie
   c) Proceduri urologice (dilatație uretrală, cistoscopie, prostatectomie)
   d) Proceduri pulmonare (bronhoscopie rigidă, intubație)
   e) Proceduri gastrointestinale (GI): endoscopie GI superioară, sigmoidoscopie, colonoscopie.

Manipulările dentare precipită frecvent bacteriemie tranzitorie. Pacienții care suferă extracții dentare sau intervenții chirurgicale parodontale prezintă un risc foarte ridicat , dar guma de mestecat și periajul dinților pot, de asemenea, provoca bacteriemie. Dispozitivele de irigare orală , cum ar fi irigatoarele orale, trebuie evitate la pacienții despre care se știe CĂ au valvulopatii sau valve prostatice , deoarece aceste dispozitive precipită bacteriemie mai frecvent decât simplul periaj al dinților . Alte proceduri care pot provoca bacteriemie tranzitorie semnificativă includ - amigdalectomia , dilatarea uretrei, rezecția transuretrală a prostatei și cistoscopia . Procedurile pulmonare și gastrointestinale provoacă bacteriemie la un procent mic de pacienți.

Cauzele endocarditei infecțioase

cel mai frecvent asociate cu endocardita infecțioasă sunt capabile să colonizeze mucoasa, să pătrundă în fluxul sanguin și să adere la NBTE sau la endocardul nativ (vezi Tabelul 7.2). În endocardita valvulară nativă , cele mai frecvente cauze sunt speciile *de Streptococcus ,* reprezentând mai mult de jumătate din cazuri. Speciile *de S. viridans* sunt cele mai frecvente , urmate de *S. bovis.* Speciile *de Staphylococcus* sunt a doua cea mai frecventă cauză și , în unele ediții recente, depășesc streptococii ca frecvență. Staphylococcus aureus predomină ; stalococii *coagulazo - negativi joacă un rol secundar. Enterococii (S. faecalis* și *S. faecium)* sunt acum clasificați separat de streptococi și, în aproape toate edițiile, aceste microorganisme sunt a treia cea mai frecventă cauză a endocarditei infecțioase . Alte microorganisme mai puțin frecvente includ bacteriile aerobe gram -negative și grupul HACEK *(Haemophilus aphrophilus , Actinobacillus) .*

Hrtinnww- cptpvvicnmitnviv t firr/irinri eforii ,wi *hnnrìni* v /-olrwiz?/// *acunomy- ccLemcomtans, ar o acterum ofmnLs, ene a Corrodens și Kingella kingae).* Aceste microorganisme cu creștere lentă se găsesc în gură și necesită CO_2 pentru o creștere optimă . Este posibil să nu fie detectate în hemoculturile de rutină, care sunt aruncate după 7 zile . Anaerobii , *Coxiella burnetii* („endocardită cu febră Q") și speciile *de Chlamydia* sunt cauze extrem de rare. În aproximativ 3 până la 5% din cazuri, culturile sunt în mod repetat negative.
negativ.

La persoanele care abuzează de droguri intravenoase, microbiologia diferă , predominând *S. aureus și* microorganismele gram-negative (Tabelul 7.2). În anumite zone ale Statelor Unite (de exemplu, Detroit , Michigan), agentul patogen

Tabelul 7.2. Microorganisme care cauzează endocardita infecțioasă

Microorganism	Valvă nativă (%)	Abuz de droguri IV (%)	Valvă protetică	
			Temp . (%)	Întârziere (%)
Streptococcus spp.	60 până la 80	15	<10	35 de ani
S. viridans	30 până la 40	5	<5	25
S. bovis	10	<5	<5	<5
Alţii	<5	<5	<5	<5
Staphylococcus spp.	20 până la 35	50	50	30
Coagulază pozitivă	10 până la 27	50	20	10
Coagulază negativă	1 până la 3	<5	30	20
Enterococcus spp.	5 până la 18	8	<5	<5
bacili Gram-negativi	<5	15	20	20
Diverse bacterii	<5	5	5	5
Grupul HACEK	<5	<1	<1	<5
Corynebacterium y *Propionibacterium*	<1	<5	<5	<5
Anaerobi	<1	<1	<1	<1
Hongos	<5	5	5	5
Coxiella burnetii	<1	<1	<1	<1
Polimicrobiană	<1	<5	<5	<5
Cultivare negativă	3 la 5	3 la 5	<5	<5

Adaptat după Schlant RC, Alexander RW, O'Rourke RA, Soonneblick EH, eds. Inima de Hurst. Ediția a VIII-a . New York, NY: McGraw-Hill;

1994: pp. 1681-1709.

PUNCTE CHEIE

Despre cauzele endocarditei infecțioase

1. Endocardită valvulară nativă:

a) Cea mai frecventă cauză a infecțiilor streptococice: *S. viridans* este numărul unu, urmat de *S. faecalis (Enterococcus)* și *S. bovis* (legat de cancerul de colon)

b) *Stafilococul auriu* este a doua cea mai frecventă cauză.

c) Grupul HACEK este o cauză rară, dar este luat în considerare în cazurile de cultură negativă (păstrarea hemoculturilor mai mult de 7 zile).

2. La persoanele care abuzează de droguri intravenoase:

a) Cea mai frecventă cauză este *S. aureus.*

b) Bacilii aerobi Gram-negativi sunt a doua cea mai frecventă cauză; *Pseudomonas aeruginosa.*

c) Ciupercă.

d) Microorganisme multiple.

3. Valvă protetică:

a) Stadiul „incipient" este rezultatul agenților patogeni nosocomiali: *S. aureus* , stafilococi coagulazo-negativi, bacili gram-negativi, fungi

b) Stadiul „târziu" (mai mult de 2 luni după operație) este rezultatul florei orale și cutanate: *S. viridans* , stafilococi coagulazo-negativi, *S. aureus* , bacili gram-negativi, fungi

Agentul patogen predominant este *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA). *Pseudomonas aeruginosa ,* găsit în apa de la robinet, este cel mai frecvent microorganism gram-negativ . Streptococii sunt , de asemenea , comuni , în special speciile *de Enterococcus și S. viridans .* Ciupercile, în special *C. albicans, sunt o altă cauză importantă* a endocarditei la această populație . Boala polimicrobiană este , de asemenea, mai frecventă .

endocarditei valvelor protetice depind de momentul apariției infecției (Tabelul 7.2). Dezvoltarea endocarditei în primele 2 luni după intervenția chirurgicală („ endocardita valvulară protetică precoce ") este cauzată în principal de agenți patogeni nosocomiali . Predomină speciile de stafilococi (atât tulpini coagulazo-pozitive , cât și coagulazo-negative), bacilii aerobi gram-negativi și fungii. În boala care se dezvoltă la mai mult de 2 luni după intervenția chirurgicală („ endocardita valvulară prostatică tardivă "), predomină microorganismele provenite din flora orală și piele, *S. viridans , S. aureus și* stafilococii coagulazo-negativi fiind cei mai frecvenți . Bacilii aerobi gram-negativi și fungii sunt mai puțin frecvenți, dar rămân agenți patogeni importanți .

Manifestări clinice

CAZUL 7.1

Un director de publicitate pensionar, în vârstă de 78 de ani, a fost internat în spital cu o plângere principală de dificultăți de respirație tot mai mari și umflarea gleznelor. Cu aproape 15 săptămâni înainte de internare, fusese supus unui tratament stomatologic. La aproape două săptămâni după finalizarea lucrărilor, a început să prezinte dificultăți de respirație după orice efort fizic. De asemenea, a observat oboseală crescută, transpirații nocturne și subfebrilă intermitentă. La momentul respectiv, s-a auzit un suflu diastolic de gradul II/VI la marginea costală stângă, cel mai proeminent în al treilea spațiu intercostal. A fost tratat în ***ambulatoriu*** *cu diuretice pentru insuficiență cardiacă congestivă (ICC) stângă.*

Cu o zi înainte de internare, a început să aibă dificultăți respiratorii crescute. De asemenea, a început să tușească cu flegmă roz, spumoasă, și a ajuns la camera de gardă gâfâind după aer.

Examenul fizic a relevat o temperatură de 39°C, o tensiune arterială de 106/66 mmHg, un puls regulat de 85 de bătăi pe minut și o frecvență respiratorie de 26 de respirații pe minut. Pacientul părea letargic și avea respirații rapide și superficiale. Dinții erau în stare bună. Nu s-au observat hemoragii sau exudate în spațiile fundoscopice. Când pacientul era așezat la un unghi de 30 de grade, venele jugulare erau distendite la nivelul maxilarului; se auzeau șuierătoare și crepituri în cele două treimi inferioare ale ambelor câmpuri pulmonare. Inima prezenta un galop puternic S3, un murmur aproape holosistolic de gradul II/VI era cel mai puternic în al treilea spațiu intercostal stâng, care iradiază spre apex, iar un murmur diastolic de gradul II/VI se auzea cel mai bine de-a lungul marginii sternale stângi. Ficatul și splina nu erau palpabile. S-a observat edem punctual al gleznelor (2+), extins până la mijlocul coapselor. Nu au existat hemoragii sub unghii. Pulsurile au fost de 2+ bilateral.

Analizele de laborator au relevat un număr de leucocite de 11.700/mm³ · cu 69% leucocite polimorfonucleare, 40 % celule banda, 22% limfocite și 30 % celule mononucleare și un hematocrit de 30%, normocromic și normocitar. Analiza urinei a arătat proteina 1+ cu 10 până la 20 de globule roșii și 5 până la 10 leucocite pe câmp de mare putere. Rata de sedimentare a eritrocitelor pacientului a fost de 67 mm/h. O electrocardiogramă a arătat un ritm sinusal normal cu hemibloc ventricular stâng. O radiografie toracică a relevat o infiltrație hilară bilaterală extinsă, difuză. Toate cele patru hemoculturi au fost pozitive pentru S. viridans .

CONTEXT

Când poate fi identificat evenimentul care a dus la bacteriemie , perioada de incubație necesară de obicei înainte de apariția simptomelor este mai mică de 2 săptămâni. În cazul 7.1, simptomele au apărut la 15 zile după intervenția stomatologică. Deoarece simptomele endocarditei sunt - adesea nespecifice , poate exista o întârziere de 5 săptămâni , în medie, între debutul simptomelor și diagnostic . În cazul 7.1, întârzierea a fost de 3 luni .

Așa cum s-a observat la acest pacient, cel mai frecvent simptom este o febră ușoară . Temperatura corpului este de obicei ușor crescută, în medie de 38 °C și, cu excepția cazurilor de endocardită acută , rareori crește peste 40 °C. Febra este cel mai adesea însoțită de frisoane și mai rar de transpirații nocturne . Oboseala, anorexia, slăbiciunea și starea de rău sunt acuze frecvente, iar pacientul prezintă frecvent pierdere în greutate . Mialgia și artralgia sunt, de asemenea, acuze frecvente . Pacienții sunt frecvent suspectați în mod eronat că au o afecțiune malignă, o boală a țesutului conjunctiv sau o altă infecție cronică, cum ar fi tuberculoza .

O altă plângere frecventă la un procent mai mic de pacienți este durerea de spate. Durerea de spate debilitantă care limitează mișcarea poate fi plângerea pacientului , iar personalul medical ar trebui să ia întotdeauna în considerare endocardita infecțioasă ca o posibilă cauză a durerilor de spate și a febrei. Embolia sistemică poate duce la hemipareză sau dureri bruște la nivelul membrelor , cum ar fi...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește antecedentele endocarditei infecțioase

1. Simptomele nespecifice apar la 2 săptămâni după bacteriemia inițială.
2. În medie, diagnosticul durează 5 săptămâni de la debutul simptomelor.
3. Febra subgradă este cea mai frecventă și poate fi însoțită de transpirații nocturne.
4. Oboseala, starea de rău, slăbiciunea generală, anorexia și pierderea în greutate sunt frecvente; acestea seamănă cu - cancerul.
5. Mialgia și artralgia pot sugera o boală a țesutului conjunctiv.
6. Durerea lombară poate fi principala plângere inițială . Luați în considerare endocardita, abcesul epidural și osteomielita atunci când durerea de spate este însoțită de febră.
7. Endocardita infecțioasă trebuie exclusă în toate cazurile de accident vascular cerebral embolic, în special la pacienții mai tineri.
8. În endocardita acută, febra este mare (în medie 40°C), iar pacientul pare foarte bolnav.

Aceasta este o secvență de ischemie tisulară. La toți pacienții care prezintă un eveniment brusc, compatibil cu un accident vascular cerebral embolic , trebuie exclusă endocardita infecțioasă .

Pe lângă debutul subacut, unii pacienți pot prezenta un debut rapid (în câteva ore) al semnelor și simptomelor . Endocardita infecțioasă acută este cel mai frecvent asociată cu *S. aureus* sau enterococi și ocazional *cu* Corynebacterium *pneumoniae* . Febra este de obicei mare, 40°C, însoțită de frisoane . Acești pacienți sunt adesea aduși la departamentul de urgență în stare critică. Probabilitatea complicațiilor cardiace și extravasculare este mai mare la acești pacienți, în special *la cei* cu endocardită acută cu S. *aureus* . Diagnosticul și tratamentul rapid SUNT esențiale pentru a reduce distrugerea valvulară și complicațiile embolitice .

CONSTATĂRI FIZICE

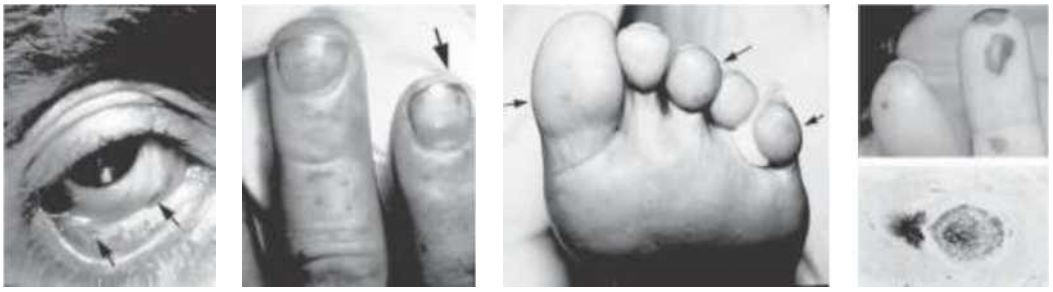
Manifestările fizice tipice ale endocarditei infecțioase trebuie căutate cu atenție . Febra este norma și este detectată la 95% dintre pacienți . Un suflu cardiac este aproape întotdeauna prezent .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările fizice în endocardita infecțioasă

1. Un suflu cardiac se aude la aproape toți pacienții.
   a) Absența suflurilor ar trebui să pună la îndoială diagnosticul de endocardită infecțioasă.
   b) Suflul clasic schimbător este mai puțin frecvent, dar poate apărea la ruptura corzilor tendinoase.
   c) Noua regurgitare aortică este rezultatul endocarditei infecțioase până la proba contrarie.
2. Fenomenele embolice se întâlnesc în până la 50% din cazuri.
   a) Sunt cele mai frecvente în conjunctivă; ramificațiile pot fi găsite oriunde.
   b) Sub unghii se găsesc hemoragii subunghiale liniare și benzi liniare.
   c) Nodurile Osler, leziunile rozalii, dureroase și ridicate de pe degetele de la mâini și de la picioare, sunt evanescente.
   d) Leziunile Janeway, maculele roșii, sunt mai persistente și mai frecvente în endocardita acută atribuită *Staphylococcus aureus.*
   e) Petele Roth sunt hemoragii retiniene cu un centru clar.
3. Splenomegalia poate fi, de asemenea, prezentă , împreună cu sensibilitate în cadranul superior stâng, cu infarct embolic.
4. Verificați toate pulsurile la nivel de bază din cauza riscului de embolii obstructive.
5. Trebuie efectuat un examen neurologic amănunțit; se

poate dezvolta brusc un eveniment embolic vascular.



L **B** **CD**
A **.**

Figura 7.1. Fenomene menoembolice în endocardita infecțioasă. **A.** Petești conjunctive : săgețile indică Hemoragii liniare discrete. **B.** Hemoragii sub formă de aşchii la nivelul unghiilor: Se observă mai multe petești la ambele degete de la picioare. Săgeata indică hemoragia sub formă de aşchii de sub unghii. **C.** Nodurile Osler: Săgețile indică decolorări subtile la nivelul degetelor de la picioare. Aceste zone erau ridicate și sensibile la palpare. **D.** Leziuni Janeway: Leziuni hemoragice nedureroase (sus). Biopsia unei leziuni tipice arată tromboză și coci intravasculari gram-pozitivi (jos). Cultura a fost pozitivă pentru *Staphylococcus aureus . Vezi imaginea color din planșele 1 și 2.*

Absența unui suflu audibil ar trebui să pună la îndoială diagnosticul de endocardită , cu excepția cazurilor de endocardită pe partea dreaptă sau a infecției unui tromb mural (rară) . Deși este de obicei descris ca un suflu schimbător, caracterul suflului nu se schimbă de obicei semnificativ în timp, cu excepția cazului în care o valvă este distrusă (cel mai frecvent în cazul S. aureus *) sau* o coardă tendinoasă se rup. Depistarea unui nou suflu aortic regurgitant este un semn prognostic slab și este de obicei asociată cu dezvoltarea insuficienței cardiace congestive (ICC) , așa cum este descris în Cazul 7.1. Cea mai frecventă cauză a regurgitării aortice este endocardita infecțioasă .
Prin urmare, dacă se aude un suflu diastolic de înaltă frecvență de - a lungul marginii sternale stângi , testarea inițială ar trebui să includă întotdeauna hemoculturi. În cazul 7.2, diagnosticul a fost întârziat deoarece medicul acestui pacient ambulatoriu nu a exclus endocardita infecțioasă drept cauză a noului suflu diastolic .

O atenție deosebită trebuie acordată fundului de ochi, pielii, paturilor unghiale și pulsurilor periferice , deoarece manifestările atribuibile emboliilor sunt observate în mai mult de jumătate din cazurile de endocardită infecțioasă. Examinarea oftalmoscopică poate releva pete Roth clasice , hemoragii retiniene cu centre palide sau, mai frecvent , hemoragii în formă de flacără. Unul dintre cele mai frecvente locuri pentru detectarea hemoragiilor petesiale este conjunctiva (Figura 7.1A). Cu toate acestea, această constatare nu este specifică endocarditei ; este observată și la pacienții după intervenții chirurgicale cardiace și la pacienții cu trombocitopenie .

Ramurile petesiale pot fi observate oriunde pe corp. Alte localizări frecvente includ mucoasa bucală, palatul și extremitățile. Prezența petesiilor în sine trebuie considerată o constatare nespecifică . Hemoragiile subunghiale liniare (benzi liniare roșii sau maronii) , care se dezvoltă sub unghiile de la mâini și de la picioare, sunt cauzate de emboli fixați în capilarele distale (Figura 7.1B). Aceste leziuni pot fi cauzate și de traumatisme ale degetelor. Nodulii Osler sunt noduli subcutanați eritematoși , dureroși , de mărimea unui bob de mazăre , care apar pe degetele de la mâini și de la picioare și pe eminența tenară (Figura 7.1C). De obicei, sunt prezenți doar pentru o perioadă scurtă de timp și dispar în câteva ore sau zile . Leziunile Janeway sunt cel mai frecvent observate în infecția cu S. aureus (*Figura* 7.1D). Aceste plăci hemoragice se dezvoltă de obicei pe palme și tălpi. Bacteriile pot fi uneori vizualizate într -o biopsie cutanată a leziunii (Figura 7.1D). TOTUȘI, trebuie reținut că, așa cum s-a observat în cazul 7.1 , aproape jumătate dintre pacienții cu endocardită infecțioasă nu prezintă semne de embolie periferică . Prin urmare , absența fenomenelor embolice nu exclude diagnosticul .

Alte constatări pot include îngroșarea degetelor de la mâini și de la picioare. Ca urmare a diagnosticării și tratamentului mai precoce , această manifestare este mai puțin frecventă decât în trecut , dar poate fi întâlnită la pacienții cu simptome prelungite . O altă constatare raportată frecvent este splenomegalia. Unii pacienți prezintă durere și sensibilitate în cadranul superior stâng, ca urmare a infarctului splenic cauzat de embolii septice . Revărsatele articulare nu sunt frecvente; cu toate acestea, artralgia difuză și rigiditatea articulară sunt frecvent întâlnite .

În cele din urmă , toate pulsurile trebuie verificate periodic . O pierdere bruscă a pulsului periferic , însoțită de durere la nivelul membrelor , justifică o arteriografie imediată pentru identificarea și îndepărtarea emboliilor obstructive . De asemenea, trebuie efectuat un examen neurologic . Confuzia , cefaleea acută sau deficitele neurologice focale trebuie

investigate suplimentar prin tomografie computerizată (CT) sau imagistică prin rezonanță magnetică (IRM) cu substanță de contrast a capului pentru a căuta infarcte embolice , hemoragii intracerebrale și abcese cerebrale.

CONSTATĂRI DE LABORATOR

Anomaliile de laborator sunt nespecifice. Cazul 7.1 a prezentat multe constatări de laborator tipice endocarditei infecțioase. Anemia bolilor cronice este observată în 70 până la 90% din cazurile subacute. Morfologia normocromă și normocitară a globulelor roșii , nivelul scăzut de fier în sânge și capacitatea scăzută de legare a fierului caracterizează această formă de anemie. Numărul de leucocite periferice este de obicei normal . Constatările unui număr crescut de leucocite periferice ar trebui să ridice posibilitatea unui abces miocardic sau a unui alt focar de infecție extravasculară . Leucocitoza este, de asemenea, frecvent întâlnită la pacienții cu endocardită bacteriană acută. Rata de sedimentare a eritrocitelor (VSH) și măsurarea inflamației cronice sunt aproape întotdeauna crescute . Cu excepția pacienților cu hemoglobinopatii care au un VSH fals scăzut , un VSH normal exclude diagnosticul de endocardită infecțioasă . În aproape toate cazurile, creatinina, un alt marker inflamator, este, de asemenea, crescută . Un factor reumatoid pozitiv este detectat la jumătate dintre acești pacienți, iar niveluri crescute de globuline sanguine se găsesc în 20 până la 30% din cazuri. Sunt prezente și crioglobuline și niveluri scăzute ale complementului .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește constatările de laborator în endocardita infecțioasă

1. Anemia din bolile cronice se găsește la majoritatea pacienților.
2. Numărul leucocitelor din sângele periferic este normal, cu excepția cazului în care există un abces miocardic sau o boală medicală acută.
3. Manifestările antigenemiei cronice seamănă cu tulburările țesutului conjunctiv:
   a) Rată mare de sedimentare și proteină C reactivă.
   b) Factorul reumatoid pozitiv.
   c) Niveluri crescute de imunoglobuline, crioglobuline și complexe imune.
   d) Complement diminuat.
   e) Hematurie și proteinurie.
4. Poate că radiografia toracică este anormală:
   a) Leziuni circulare, asemănătoare ghiuleelor, în endocardita embolică dreaptă.
   b) Model de edem pulmonar secundar insuficienței cardiace congestive.
5. Electrocardiograma trebuie monitorizată cu atenție; tulburările de conducere pot evolua până la bloc cardiac complet.

Testele pozitive pentru complexe imune și o serologie fals pozitivă pentru sifilis sunt alte constatări nespecifice care pot însoți endocardita infecțioasă. Eurianaliza este de obicei anormală , proteinuria se găsește în 50 până la 65% din cazuri, iar hematuria în 30 până la 50%. Aceste anomalii rezultă din leziuni embolitice sau sedimentarea complexelor imune care produc... glomerulonefrită.

O radiografie toracică trebuie efectuată la toți pacienții suspectați de endocardită. La pacienții cu afecțiune pe partea dreaptă, pot fi detectate infiltrate distinctive rotunde , în formă de ghiulea ; acestea reprezintă embolii pulmonare . În cazurile de regurgitare mitrală acută sau insuficiență mitrală stângă decompensată din cauza regurgitării aortice , poate fi detectat lichid alveolar difuz , indicând edem pulmonar . În cele din urmă , electrocardiograma pacientului trebuie monitorizată îndeaproape . Constatările unui defect de conducere ar trebui să ridice suspiciunea că infecția s-a răspândit la sistemul de conducere . În unele cazuri, această propagare poate progresa până la bloc cardiac total : în cazul 7.1, intervalul PR a fost prelungit și , prin urmare, acest pacient a dezvoltat ulterior bloc cardiac total . Constatările compatibile cu infarctul miocardic pot fi detectate atunci când embolii sunt eliberați din vegetații .

Diagnostic

HEMOCULTURI

Hemoculturile sunt un test critic pentru diagnosticarea endocarditei infecțioase . Comparativ cu majoritatea infecțiilor tisulare (cum ar fi pneumonia și pielonefrita), care duc la eliberarea de

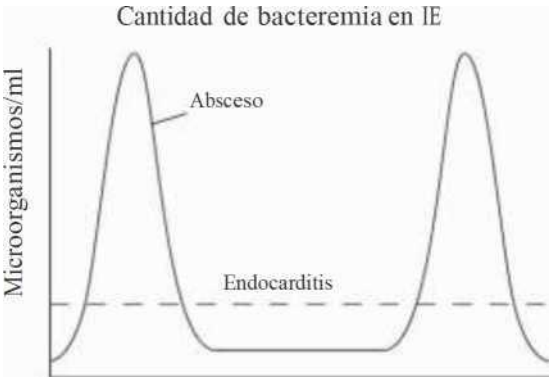


Figura 7.2. Concentrația bacteriilor în fluxul sanguin în timp în endocardita infecțioasă comparativ cu bacteriemia cauzată de alte infecții.

Spre deosebire de eliberarea intermitentă a unui număr mare de bacterii în fluxul sanguin, endocardita infecțioasă este asociată cu o bacteriemie constantă de nivel scăzut (Figura 7.2). Vegetația acționează ca o capsulă a timpului, eliberând constant cantități mici de bacterii în fluxul sanguin. Această stimulare antigenică

constantă este responsabilă pentru afecțiunile reumatice și multiplele markeri sanguini anormali asociați cu endocardita - infecțioasă .

Pentru a documenta prezența bacteriemiei persistente , probele de sânge pentru cultură trebuie prelevate la un interval de cel puțin 15 minute. La pacienții cu suspiciune de endocardită infecțioasă subacută, se recomandă trei hemoculturi în primele 24 de ore. La acești pacienți, antibioticele trebuie amânate până la confirmarea hemoculturilor pozitive, deoarece administrarea chiar și a unei singure doze de antibiotice poate reduce numărul de bacterii din fluxul sanguin la niveluri nedetectabile și poate împiedica identificarea agentului patogen . Cu toate acestea , dacă pacientul are o boală acută, trebuie prelevate trei probe pentru cultură în decurs de 45 de minute, iar terapia empirică trebuie inițiată imediat după aceea .

Deoarece numărul de bacterii din sânge este de obicei scăzut (aproximativ 100/ml), trebuie inoculat un minim de 10 ml de sânge pentru fiecare hemocultură. Volumele mai mici reduc amploarea și pot fi responsabile pentru multe rezultate negative ale culturilor. Hemoculturile sunt, în general, păstrate în laboratorul de microbiologie timp de 7 zile și apoi aruncate dacă sunt negative . Cu toate acestea , dacă se suspectează prezența unui membru al grupului HACEK cu creștere lentă , laboratorul trebuie avertizat să păstreze hemoculturile timp de 4 săptămâni și să subcultiveze probele pe agar ciocolată cu 5% CO_2. Dacă se suspectează prezența streptococilor cu deficit nutrițional, sunt necesari nutrienți suplimentari.
specific mediului de cultură a sângelui .

Sensibilitatea hemoculturilor este excelentă, estimată la 85-95 % cu prima hemocultură, îmbunătățindu-se la 95-100% cu o a doua hemocultură. A treia hemocultură este recoltată în principal pentru a documenta persistența bacteriemiei; sensibilitatea generală nu se îmbunătățește semnificativ. Administrarea de antibiotice în timpul

Două săptămâni de hemoculturi scad sensibilitatea, iar pacienții care au primit antibiotice necesită adesea mai multe hemoculturi pe parcursul a mai multor zile sau săptămâni pentru a identifica cauza bolii.

ECOCARDIOGRAFIE

Ecocardiografia este un alt test esențial care trebuie efectuat. Toți pacienții suspectați de endocardită infecțioasă trebuie examinați. Ecocardiografia transtoracică (ETT) este relativ insensibilă (44 până la 63%) pentru detectarea vegetațiilor, comparativ cu ecocardiografia transesofagiană (ETE: 94 până la
(sensibilitate 100%), care poate detecta vegetații mai mici de 3 mm. Comparativ cu TTE, TEE detectează mai ușor răspândirea extravalvulară a infecției (sensibilitate 87% vs. 28 %) și vizualizează mai precis perforațiile valvulare (sensibilitate 95 % vs. 45 %). De asemenea, un TEE

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul de endocardită infecțioasă

1. Hemoculturile documentează o bacteriemie consistentă cu un agent patogen legat de endocardită:
   a) Hemoculturi efectuate la un interval de cel puțin 15 minute , trei în decurs de 24 de ore pentru endocardita bacteriană subacută.
   b) Este necesar să se adauge volume mari de sânge (cel puțin 10 ml) în recipientele pentru cultură cu antibiotice .
   c) Hemoculturile sunt negative timp de cel puțin 7 zile după administrarea antibioticului.
2. Documentarea afectării endocardice [ecocardiografia transesofagiană (ETE) este mai sensibilă decât ecocardiografia transtoracică]; ETE este întotdeauna preferată în endocardita protezelor valvulare.
3. Criteriile lui Duke sunt utile pentru stabilirea - diagnosticului clinic al endocarditei infecțioase în absența țesutului patologic.

Este preferată pentru investigarea endocarditei valvelor protetice . Atunci când este însoțită de ecografie Doppler color , ecocardiografia poate evalua funcția valvulară , contractilitatea miocardică și volumul camerei (informații vitale pentru deciderea intervenției chirurgicale) .

CRITERIILE MODIFICATE ALE REGATULUI U NIT (DU)

Diagnosticul definitiv al endocarditei infecțioase în absența histopatologiei sau culturii țesutului valvular este adesea dificil , iar mulți cercetători ai acestei boli au Am fost asediați de diferențe în definiția clinică a endocarditei infecțioase. Au fost stabilite criterii clinice care permit clasificarea cazurilor ca fiind definite sau posibile (Tabelul 7.3). Folosind criteriile Duke modificate, găsirea a două criterii majore sau a unui criteriu major și a trei criterii secundare sau a cinci criterii secundare clasifică un caz drept endocardită infecțioasă definită. Găsirea unui criteriu primar și a unui criteriu secundar , sau a trei criterii secundare, clasifică drept un caz de posibilă
__I:J.:_ _:_

Complicații

În era modernă a antibioticelor , complicațiile legate de endocardita infecțioasă rămân frecvente; aproape 60% dintre pacienți prezintă o complicație ; 25%, două; și 8%, trei sau mai multe complicații.

COMPLICAȚII CARDIACE

Complicațiile cardiace sunt mai frecvente , apărând în o treime până la jumătate din toate cazurile .

Tabelul 7.3. Criteriile Duke modificate pentru diagnosticul endocarditei bacteriene

Criterii principale	Criterii secundare	Endocardită infecțioasă definitivă	Posibilă endocardită infecțioasă
1. Două hemoculturi separate, ambele pozitive pentru microorganismele tipice asociate cu endocardita, inclusiv *Staphylococcus aureus* , sau hemoculturi persistent pozitive (două la o distanță mai mare de 12 ore sau la trei sau	1. Boli cardiace predispozante ; 2. Febră de 38°C sau mai mare ; 3. Fenomene v asculare 4. Fenomene imunologice 5. O singură cultură de s ânge	2 criterii principale sau 1 criteriu principal și 3 criterii secundare sau 5 criterii s ecundare	1 criteriu principal și 1 criteriu secundar sau 3 criterii secundare
patru, timp de 1 oră)	.		
2. Dovezi ale deprecierii endocardic prin intermediul o ecocardiografie pozitivă (pentru pacienții cu posibilă endocardită infecțioasă, se TEE recomandă), sau o nouă murmur regurgitant	iii !!! ii! ;;; ; ii		
3. pozitivă pentru febra Q (IgG în antifază 1>1:800) sau un	i!		
Singura hemocultură pozitivă pentru *Coxiella burnetii*	*!!!*		

TEE = ecocardiografie transesofagiană; TTE = ecocardiografie transtoracică; IgG = imunoglobulină G.
Li JS, Sexton DJ, Mick N și colab. Propuneri de modificări ale criteriilor Duke pentru diagnosticul endocarditei infecțioase . *Clin Infect Dis* . 2000; 30:633-638

Pacienți. Insuficiența cardiacă congestivă este cea mai frecventă complicație care duce la intervenție chirurgicală . Distrugerea valvelor unei valve provoacă regurgitare . Mai rar, vegetațiile devin atât de mari încât obstrucționează tractul de ejecție și provoacă stenoză. Răspândirea perivalvulară a infecției necesită, de asemenea, intervenție chirurgicală . Această complicație este mai frecventă în cazul bolilor valvulare aortice , iar răspândirea de la inelul valvular aortic în sistemul de conducere adiacent poate provoca un bloc cardiac . Această complicație trebuie suspectată la pacienții cu endocardită infecțioasă care prezintă leucocitoză periferică , febră persistentă în ciuda tratamentului antibiotic adecvat sau un timp de conducere anormal pe electrocardiogramă. Ecocardiografia transesofagiană detectează aproape toate cazurile și trebuie efectuată la toți pacienții cu endocardită valvulară aortică . Complicațiile mai puțin frecvente includ pericardita și infarctul miocardic .

EMBOLII SISTEMICE

vegetație (constând dintr-o acumulare de trombocite, fibrină și bacterii care se pot fragmenta) se desprind frecvent și se adăpostesc în artere și artere.

Riole pe tot corpul. Se eliberează ușor, sunt mici; sunt prezenți în toate cazurile de endocardită, dar sunt simptomatici doar la o șesime până la o treime dintre pacienți . Pacienții cu vegetații mari (care depășesc 10 mm) și vegetații pe valva anterioară a valvei mitrale prezintă un risc crescut de emboli sistemici . Deoarece TRUNCHIUL brahiocefalic drept (artera nenumită) este primul vas care se ramifică din arcul aortic ascendent , embolii au o probabilitate mai mare de a trece prin acest vas și de a ajunge în artera carotidă internă dreaptă .

A doua ramură care pornește din arcul aortic este artera carotidă comună stângă , iar probabilitatea ca emboliile să pătrundă în acest vas este mai mare. Aceste considerații anatomice pot explica de ce două treimi din emboliile de pe partea stângă a inimii se adăpostesc în sistemul nervos central. Pe lângă deficitele neurologice bruște , pacienții pot prezenta ischemie a membrelor și infarct splenic și renal .

Pacienții cu endocardită pe partea dreaptă dezvoltă frecvent embolii pulmonare recurente. Emboliile simptomatice apar mai frecvent la pacienții cu *S. aureus și* endocardită fungică și la pacienții infectați cu organisme cu creștere lentă, cum ar fi cei din grupul HACEK . Terapia antibiotică

modificări fibrotice ale vegetației și, după 2 săptămâni de terapie, riscul de emboli este redus semnificativ .

ANEVRISME MICOTICE

Emboliile infecțioase se pot depune la bifurcațiile arteriale , unde obstrucționează fasciculul vascular sau întregul lumen al vasului, lezând stratul muscular al vasului. Tensiunea arterială sistemică provoacă dilatarea peretelui vascular slăbit și formarea unui anevrism . Anevrismele se găsesc cel mai frecvent în artera cerebrală medie, aorta abdominală și arterele mezenterice . Ocazional, aceste anevrisme se pot rupe, rezultând hemoragie intracerebrală sau intraabdominală. Datorită riscului crescut de hemoragie, anticoagularea trebuie evitată *la* pacienții cu endocardită infecțioasă. Anevrismele micotice se găsesc cel mai frecvent *în* endocardita cu Staphylococcus *aureus .*

COMPLICAȚII NEUROLOGICE

Complicațiile care afectează sistemul nervos central sunt pe locul doi după complicațiile cardiace , apărând la 25 până la 35% dintre pacienți. Pe lângă evenimentele vasculare embolice și hemoragia intracerebrală, pacienții pot dezvolta encefalopatie , meningită, meningoencefalită și abces cerebral . În trecut , dezvoltarea unui deficit neurologic era considerată o contraindicație pentru chirurgia cardiacă . Experiențe

Studii mai recente indică faptul că intervenția chirurgicală în prima săptămână a evenimentului neurologic nu este însoțită de o scădere a deficitelor neurologice .

COMPLICAȚII RENALE

Insuficiența renală semnificativă (creatinina sanguină peste 2 mg/dl) se poate dezvolta la până la o treime dintre pacienți; probabilitatea ca aceasta să apară

Complicațiile sunt mai frecvente la pacienții vârstnici și la cei cu trombocitopenie. Disfuncția renală poate rezulta din glomerulonefrita cu complexe imune , embolii renale și nefrita interstițială induse de

medicamente. Glomerulonefrita este rezultatul sedimentării complexelor imune la baza membranelor glomerulare , ceea ce duce la

modificări microscopice sau vârfuri de boală

Membranoproliferativă. Analiza urinei relevă hematurie și proteinurie ușoară. Ciotogi de celule roșii din sânge se observă în glomerulonefrită , dăr nu și în nefrita interstițială . Glomerulonefrita *este* descrisă după cum urmează :

Tratament

ANTIBIOTICE

Ori de câte ori este posibil, terapia cu antibiotice pentru endocardita infecțioasă subacută trebuie să se bazeze pe sensibilitățile la antibiotice ale microorganismelor invadatoare (Tabelul 7.4 prezintă dozele). Deoarece bacteriile

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește complicațiile legate de endocardita infecțioasă

1. Complicațiile cardiace apar la până la jumătate dintre pacienți:
   a) Insuficiență cardiacă congestivă
   b) Abces miocardic (boală aortică legată de defecte de conducere)
   c) Infarct miocardic (o complicație rară a bolii aortice)

2. Două treimi din emboliile sistemice ajung la cortexul cerebral.

3. Emboliile pot cauza complicații neurologice:
   a) Eveniment vascular embolic (mai frecvent cu *Staphylococcus aureus,* fungi și microorganisme din grupul HACEK)
   b) Anevrisme micotice (mai frecvente în cazul - infecției cu S. aureus *)*
   c) Encefalopatie, meningită și abces cerebral

4. Complicațiile renale sunt posibile:
   a) Glomerulonefrita membranoproliferativă ca urmare a sedimentării complexelor imune
   b) Nefrită interstițială
   c) Leziuni embolice

Întrucât sunt protejate de ingestia neutrofilelor printr -un strat dens de fibrină de pe vegetație , sunt necesare antibiotice bactericide pentru a vindeca această infecție . Pentru a concepe cel mai eficient regim terapeutic , trebuie determinate nivelurile minime bactericide pentru mai multe antibiotice , iar combinațiile acestor antibiotice trebuie testate pentru sinergie (vezi Capitolul 1). Scopul este de a atinge niveluri letale în sânge de 1: 8 până la 1:32; aceste niveluri de activitate letală au fost asociate cu o vindecare.

Un al doilea principiu important al terapiei cu antibiotice este necesitatea unui tratament prelungit. Concentrațiile bacteriene din vegetație sunt ridicate , iar un procent semnificativ de bacterii își încetinesc metabolismul și își opresc activ diviziunea pentru perioade lungi de timp . Aceste condiții împiedică sterilizarea imediată cu antibiotice letale , care necesită o creștere bacteriană activă pentru a fi eficiente (peniciline cefalosporinice și antibiotice glicopeptidice). Pentru a preveni recidiva , aproape toate schemele curative sunt continuate timp de 4 până la 6 săptămâni. O excepție o reprezintă endocardita bacteriană subacută necomplicată cauzată de *speciile de* S. bacterii .

Tabelul 7.4. Terapia antibiotică pentru endocardita infecțioasă

Medicament	Doza	Eficacitate relativă	Comentarii (durată de 4 până la 6 săptămâni , cu excepția cazului în care se specifică altfel)
		Un empiric ascuțit	
Vancomicină, plus	30 mg/kg		Vancomicina este mai lentă și mai
	împărțit la fiecare 12 ore		Ori de câte ori este posibil, folosiți o opțiune
ampicilină, plus	12 g intravenos la fiecare 24 de ore,		
gentamicină	1 mg/kg		
		Cultivator negativ	
Ampicilină, plus	12 g intravenos la fiecare 24 de ore,		
gentamicină	1 mg/kg		
		Protetic- empiric	
Vancomicină, plus	1 g intravenos la		Durată 6 până la 8 săptămâni
gentamicină, plus	1 mg/kg		Durată: 2 săptămâni
rifampină	600 mg oral la		Durată 6 până la 8 săptămâni
		Streptococcus viridans	
Penicilina G sau	24 x 10^6 U IV q/24	Prima linie	Curs scurt dacă nu există complicații.
	împărțit la fiecare 4 ore		Folosește un test de sensibilitate pentru a determina cel mai bun regim
Ampicilină, plus gentamicină	12 g intravenos la împărțit la fiecare 4 ore		Durată: 2 săptămâni
	1 mg/kg		Durată: 2 săptămâni
Ceftriaxonă, plus gentamicină	2 g intravenos la 1 mg/kg	Alternativă	Curs scurt dacă nu există complicații; durata 2 săptămâni pentru ambele
Vancomicină	30 mg/kg intravenos la fiecare 12	Alternativă	Pentru pacienții alergici la penicilină; durata 4 săptămâni
		Enterococcus	
Ampicilină sau	12 g intravenos la fiecare 24 de ore,	Linia frontului	Recăderea este frecventă în absența gentamicinei; utilizați un test
	împărțit la fiecare 4 ore		sensibilitate pentru a determina cel mai bun regim
Penicilina G, plus	24 x 10^6 U intravenos la	fie	Durată 2 până la 6 săptămâni
gentamicină	1 mg/kg		
		***Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină (MSSA)**	
Nafcilină sau	12 gc/24 h	fie Linia frontului	Adăugarea de gentamicină poate scurta durata bacteriemiei, dar nu are niciun
Oxacilină, cu sau fără	împărțit la fiecare		despre rezultatul final; durata
gentamicină	3 mg/kg	Durată de 3 până la 5 zile	6 săptămâni (orice)
Cefazolină, cu sau fără	2 g intravenos la durata de 6 săptămâni	A doua linie	Pentru reacțiile nr. reacții anafilactice la penicilină
gentamicină	3 mg/kg	Durată de 3 până la 5 zile	

(Continuare)

Tabelul 7.4. *(Continuare)*

Medicament	Dozaj	Eficacitate relativă	Comentarii (durată de 4 până la 6 săptămâni, dacă nu se specifică altfel)
	Stafilococul auriu rezistent	rezistent la meticilină (MRSA)	
Vancomicină	30 mg/kg intravenos la fiecare 24 de ore, împărțit la fiecare 12 ore	Linia frontului	Răspuns lent; durată 6 săptămâni
Daptomicină	6 mg/kg intravenos la fiecare 24 de ore	Linia frontului	Rezultate comparabile cu cele ale vancomicinei. *Stafilococul auriu (tricuspidă)*
Nafcilină sau Oxacilină, plus gentamicină	12 g intravenos la fiecare 24 de ore fie împărțit la fiecare 4 ore 1 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore	Linia frontului	Un tratament scurt este eficient dacă nu există leziuni și MSSA; durată 2 săptămâni Durată: 6 săptămâni
Ciprofloxacină, plus rifampină	750 mg oral la fiecare 12 ore 300 mg oral la fiecare 12 ore	A doua linie	Ar putea fi eficient în MSSA; durată 4 săptămâni Durată: 4 săptămâni

Pe baza ghidurilor *Asociației Americane a Inimii din 2005* .

Combinația de penicilină G și gentamicină este sinergică și se asociază cu o eliminare mai rapidă a bacteriilor din vegetație. Terapia combinată timp de 2 săptămâni are ca rezultat rate de vindecare similare cu cele administrate doar cu penicilină timp de 4 săptămâni. O cură de 2 săptămâni cu *ceftriaxonă și* gentamicină obține rezultate comparabile. Doza de gentamicină trebuie ajustată pentru a menține concentrațiile sanguine maxime de 3 pg /ml, concentrația necesară pentru a obține sinergia.

În endocardita bacteriană acută, terapia antibiotică intravenoasă empirică trebuie inițiată imediat după prelevarea a trei probe de sânge pentru cultură. Se recomandă combinația de vancomicină, ampicilină și gentamicină pentru a acoperi cei mai probabili agenți patogeni (S. aureus , *inclusiv MRSA* ; *S. pneumoniae* ; și enterococi), în funcție de rezultatele culturii . Terapia empirică pentru endocardita bacteriană subacută cu culturi negative trebuie să includă ampicilină și gentamicină pentru a acoperi enterococii, grupul HACEK și streptococii cu deficit nutrițional.

Tabelul 7.4 prezintă schemele de tratament pentru fiecare cauză bacteriană specifică de endocardită. Ori de câte ori este posibil, se preferă o schemă sinergică constând dintr -un antibiotic p - lactamic și un aminoglicozid . O excepție de la această regulă este Staphylococcus aureus . *Terapia combinată* cu nafcilină sau oxacilină și gentamicină poate scurta durata hemoculturilor pozitive, dar nu s-a demonstrat că îmbunătățește ratele de mortalitate sau ratele generale de vindecare și, prin urmare, nu se recomandă terapia antibiotică dual㠹 . Cu excepția ceftazidimei, concentrațiile minime inhibitorii (CMI) pentru cefalosporine se corelează bine cu răspunsul terapeutic și
agenți sunt frecvent echivalenți din punct de vedere terapeutic cu penicilinele semisintetice . Antibioticele beta - lactamice sunt preferate vancomicinei, deoarece aceasta din urmă are o acțiune mai lentă, iar rate de eșec de până la 40% au fost raportate la tratarea endocarditei cu *S. aureus cu vancomicină. S-a demonstrat că daptomicina nu este inferioară vancomicinei în* bacteriemia și endocardita cu MRSA . La pacienții alergici la penicilină cu endocardită cu S. aureus sensibilă la meticilină , desensibilizarea beta - *lactamază* trebuie luată în considerare cu tărie . La pacienții cu
endocardita enterococică , cefalosporinele sunt ineficiente și nu trebuie utilizate. Se preferă dozele maxime de penicilină intravenoasă sau ampicilină combinate cu gentamicină, iar această combinație este recomandată pentru întreaga cură de tratament . Cu toate acestea, într-o serie de studii, s-au observat rate de vindecare comparabile atunci când gentamicina a fost administrată în primele 2 săptămâni de tratament. Vancomicina combinată cu gentamicină este o alternativă adecvată la pacienții alergici la penicilină. Cu excepția infecțiilor necomplicate cu specii de S. viridans , *tratamentul cu antibiotice trebuie* continuat timp de 4 până la 6 săptămâni.

Terapia antibiotică pentru endocardita valvei prostatice este o provocare foarte dificilă . Depunerea de biofilm pe materialul prostatic face dificilă vindecarea cu un singur antibiotic , iar valva trebuie adesea înlocuită. Unii pacienți cu endocardită valvei prostatice cu debut tardiv cauzată de ... Microorganismele foarte sensibile la antibiotice pot
Poate fi vindecată doar prin tratament antibiotic. La pacienții cu stafilococi coagulazo-negativi, se preferă o combinație de vancomicină intravenoasă (1 g) .

PUNCTE CHEIE

În terapia cu antibiotice pentru endocardita infecțioasă

1. Trebuie utilizate antibiotice virale, iar terapia trebuie prelungită.

a) infecției necomplicate *cu Streptococcus viridans* , în care penicilina sau ceftriaxona combinate cu gentamicină în doze mici timp de 2 săptămâni sunt eficiente).
b) Terapia trebuie ghidată de concentrația inhibitorie minimă și testele de sinergie.
c) Terapia sinergică nu s-a dovedit a fi benefică pentru infecția cu Staphylococcus aureus .

2. Ori de câte ori este posibil, antibioticele P-lactamice sunt preferate vancomicinei.
3. Antibioticele singure sterilizează rareori protezele valvulare. S-au înregistrat unele succese cu stafilococii coagulazo-negativi folosind vancomicină, gentamicină și rifampicină.
4. În endocardita tricuspidiană,

a) Nafcilina sau oxacilina plus gentamicina timp de 2 săptămâni este eficientă, cu excepția pacienților infectați cu HIV.
b) Ciprofloxacina plus rifampicina administrată oral timp de 4 săptămâni poate fi, de asemenea, eficientă.

În aproape toate cazurile de endocardită infecțioasă, trebuie consultat un cardiolog sau un chirurg cardiac în stadiile incipiente ale bolii. Decizia de a opera este adesea complexă, iar momentul potrivit al intervenției chirurgicale trebuie să echilibreze riscul complicațiilor progresive cu riscul de morbiditate și mortalitate intraoperatorie și postoperatorie. Următoarele sunt câteva dintre indicațiile pentru intervenția chirurgicală :

1. **ICC moderată până la severă .** Insuficiența cardiacă congestivă este cea mai frecventă indicație pentru intervenție chirurgicală . O întârziere a intervenției chirurgicale are adesea ca rezultat fatal disfuncția ventriculară stângă ireversibilă . La pacienții cu ICC , moartea poate fi foarte subită .
2. **Mai mult de o embolie sistemică.** Capacitatea de a prezice probabilitatea emboliilor recurente prin intermediul ecocardiografiei este discutabilă. În unele studii, s-a constatat că vegetațiile mari (cu diametrul mai mare de 10 mm) și vegetațiile de pe valva anterioară a valvei mitrale au o probabilitate mai mare de embolizare.
3. **Infecție necontrolată.** S. *aureus este* unul dintre cei mai comuni agenți patogeni care produc hemoculturi pozitive . Focarele extravasculare de infecție trebuie întotdeauna excluse înainte de a se lua în considerare intervenția chirurgicală .
4. **Microorganisme rezistente sau infecții fungice.** Rata mortalității în endocardita fungică este aproape de 90% și, cu excepția cazului rar de Candida albicans , *nu* s-au obținut *vindecări* doar prin terapie medicamentoasă .

de ori pe zi și rifampină (300 mg de trei ori pe zi) timp de mai mult de 6 săptămâni, plus gentamicină (1 mg/kg de trei ori pe zi) timp de două săptămâni, pentru tratamentul tulpinilor rezistente la meticilină. Pentru tulpinile sensibile la meticilină, nafcilina sau oxacilina (2 g la fiecare patru ore) trebuie înlocuite cu vancomicină.

Persoanele care abuzează de medicamente intravenoase cu endocardită tricuspidă necomplicată

S. aureus poate fi tratat cu nafcilină sau oxacilină administrate intravenos timp de 2 săptămâni (2 g la fiecare patru ore) în combinație cu tobramicină (1 mg/kg de trei ori pe zi) . Acest regim prescurtat nu este recomandat la pacienții HIV - pozitivi . Un regim oral de ciprofloxacină (750 mg de două ori pe zi) și rifampină (300 mg de două ori pe zi) timp de 4 săptămâni s-a dovedit , de asemenea, eficient, cu excepția cazului în care tulpina *de S. aureus* este sensibilă la ciprofloxacină .

CHIRURGIE

Terapia medicamentoasă singură nu este de obicei curativă, în special în endocardita valvei prostatice . La un procent semnificativ de pacienți, excizia chirurgicală a valvei infectate sau debridarea vegetațiilor crește considerabil probabilitatea de supraviețuire. În consecință, pragul pentru intervenția chirurgicală a fost redus în ultimii ani .

PUNCTE CHEIE

Despre intervenția chirurgicală pentru endocardita infecțioasă

1. Pragul pentru intervenția chirurgicală ar trebui să fie scăzut; acest lucru crește probabilitatea vindecării.
2. Trebuie consultat din timp un cardiolog sau un chirurg cardiolog.
3. Indicațiile pentru intervenția chirurgicală includ

a) Insuficiență cardiacă congestivă moderată până la severă. Intervenția chirurgicală precoce reduce mortalitatea intraoperatorie și postoperatorie.
b) mai mult de 1 embolie sistemică.
c) infecție necontrolată.
d) bacterii rezistente sau un agent patogen fungic.
e) scurgere perivalvulară sau abces miocardic.

4. Deficitele neurologice nu reprezintă o contraindicație absolută pentru intervenția chirurgicală.
5. Nici hemoculturile pozitive în momentul intervenției chirurgicale, nici culturile valvulare pozitive nu au fost asociate cu un risc crescut de recidivă.

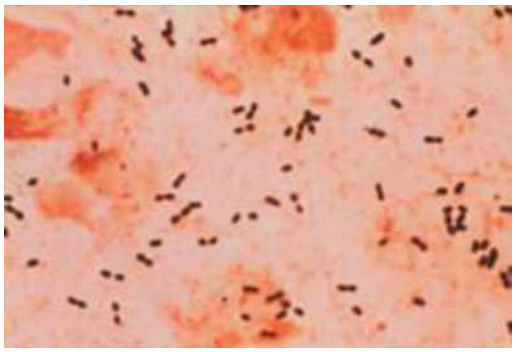


Figura 4.2B. Pneumonie pneumococică. Colorația Gram a sputei arată *Streptococcus pneumoniae.* Rețineți că cocii sunt grupați spre un singur punct,

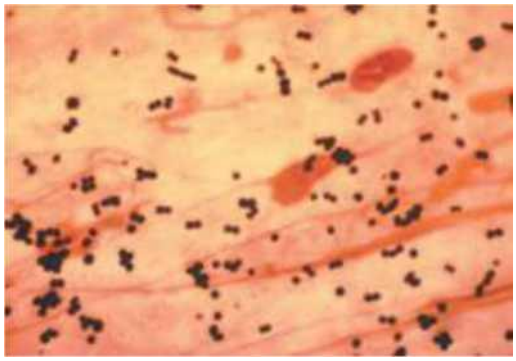
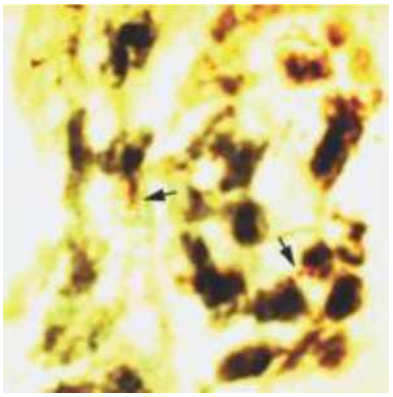
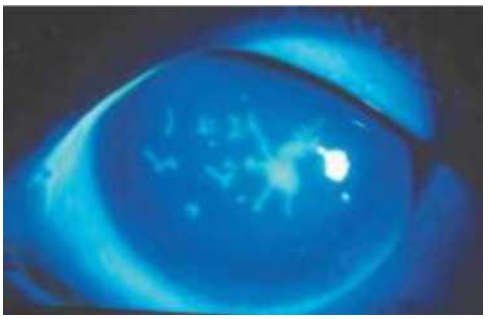


Figura 4.3B. Pneumonia *cu Staphylococcus aureus* . Colorația Gram a sputei arată coci gram-pozitivi în cruste sau tetrade.





explicând termenul „în formă de lancetă”.

Figura 5.1. Keratită herpetică. Colorația cu fluorescență arată leziunile dendritice corneene tipice ale herpesului simplex.

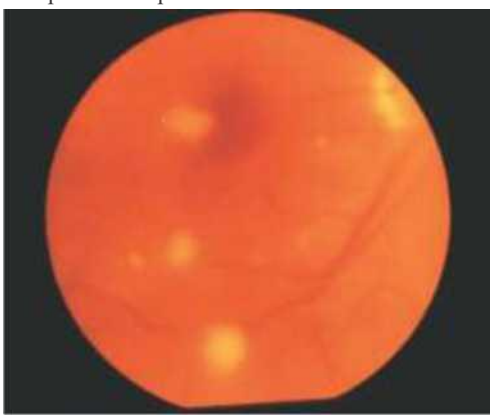


Figura 5.3. Retinită *candidozică* . Exudatele rotunde și albe tipice sunt cauzate de diseminarea în fluxul sanguin.

Figura 4.5B. Tuberculoză pulmonară cavitară. Colorația sputei pentru bacili rezistenți confirmă prezența acestor microorganisme.

LÁMINA A COLOR

A **B**

Figura 7.1. Fenomene embolice în endocardita infecțioasă. **A.** Petești conjunctive. **B.** Hemoragii sub formă de aschii la nivelul unghiilor: se observă mai multe petești pe ambele degete.

LÁMINA A COLOR 3

Figura 7.1C. Fenomene embolice în endocardita infecțioasă. Nodurile Osler

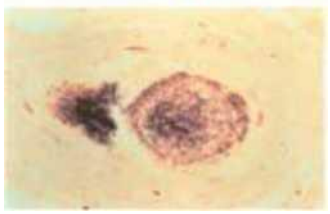


Figura 7.1D. Fenomene embolice în endocardita infecțioasă. Leziuni Janeway: leziuni hemoragice nedureroase.

Figura 10.2A. Mionecroză clostridială. Pacient din cazul 10.3 supus unei debridări chirurgicale. Pielea de pe brațul și umărul stâng are un aspect roșu-maroniu.
Figura 10.2B. Mionecroză clostridială. Colorație Gram a lichidului maro obținut din blisterul mare de pe brațul pacientului din cazul 10.3. Observați bastonașele gram-pozitive mari și absența celulelor inflamatorii.

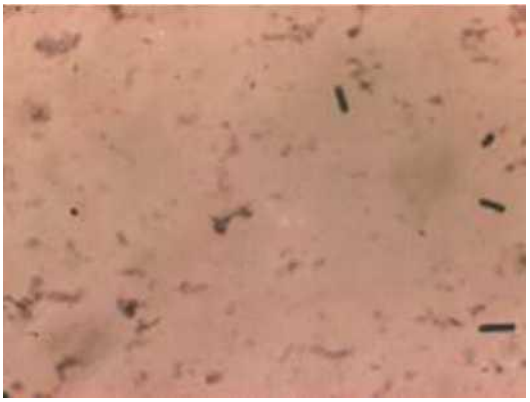


Figura 13.1. Eritem migrator. Observați eritemul închis la culoare din centru.

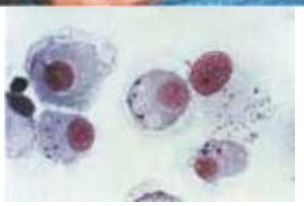


Figura 13.2. Morule găsite într-o infecție umană cu anaplasmoză granulocitotropă cauzată de *Anaplasma phagocytophilum.*

LÁMINA A COLOR 4

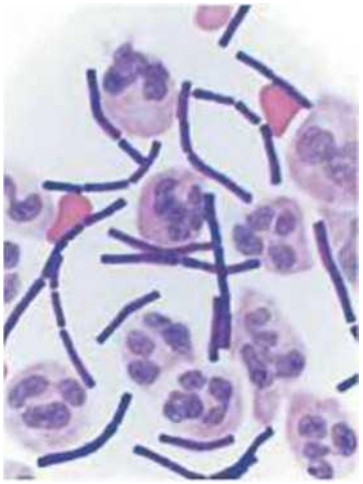


Figura 14.1B. Antrax pulmonar cu diseminare la nivelul meningelor. Colorația Gram a lichidului cefalorahidian arată bastonașe gram-pozitive, în formă de dubă.

Figura 14.3B. Variolă. Vedere a leziunilor individuale ridicate de pe piele.

Figura 14.2.

Antrax cutanat. Observați escara neagră și marginile edematoase ale acestei leziuni de 7 zile.

Figura 14.3A. Variolă. Un adult cu leziuni cutanate severe.

Figura 17.1. Sindrom retroviral acut cu seroconversie **B.** Se pot dezvolta leziuni acneiforme. **C.** Macule pe torace. **D.** Ulcerație în cavitatea bucală (săgeată).

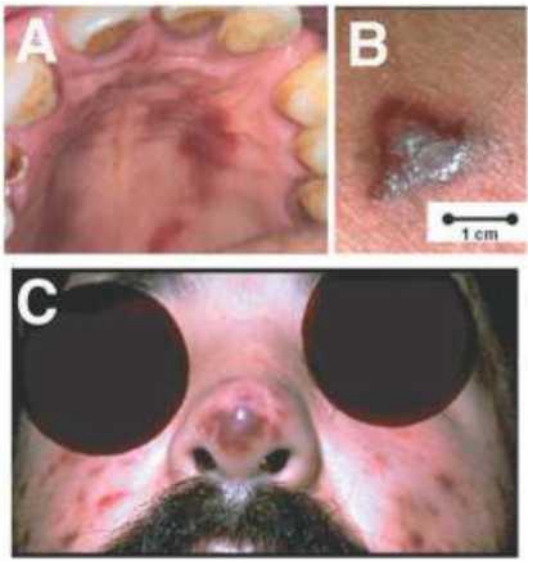


Figura 17.3. Sarcomul Kaposi. **A.** Leziuni maculare pe palat. **B.** Leziune cutanată cu aspect tumoral. **C.** Leziuni faciale, inclusiv cele de pe vârful nasului.

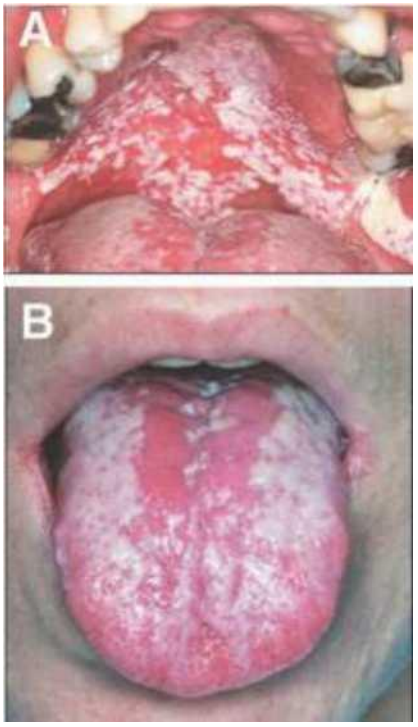
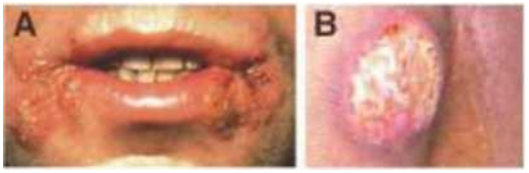


Figura 17.4. Leziuni ale cavității bucale cauzate de SIDA.

Figura 17.4C. Leziuni ale cavității bucale cauzate de SIDA. Leucoplazie orală.



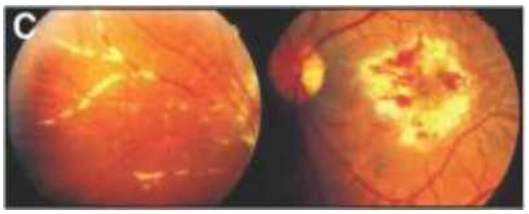


Figura 17.5. Infecții cu virusuri herpetice.
A. Virusul herpes simplex 1. Leziuni periorale cronice.
B. Ulcer pe fesă cauzat de virusul herpes simplex 2.
C. Retinită cu citomegalovirus. Stânga: leziuni inițiale, care prezintă acoperire perivasculară. Dreapta: leziuni ulterioare, care prezintă necroză și hemoragie.

LÁMINA A COLOR 6

A. Candidoză orală care afectează palatul moale și dur.
B. Candidoza limbii

5. **Abces perivalvular/miocardic.** Cu excepția abceselor foarte mici , aceste leziuni devin de obicei mai mari sub tratament medicamentos și necesită debridare și reparare chirurgicală .

Așa cum s-a discutat anterior în „Complicații neurologice " , un deficit neurologic focal nu este un caz singular.

Contraindicație absolută pentru intervenția chirurgicală . Ori de câte ori este posibil, intervenția chirurgicală trebuie amânată până când hemoculturile sunt negative pentru a reduce riscul complicațiilor septice intraoperatorii . Cu toate acestea, chiar și cu hemoculturi în curs de desfășurare, infectarea unei valve noi este neobișnuită , mai ales dacă chirurgul debridează temeinic locul infectat. Recidiva după intervenția chirurgicală este neobișnuită (0,8 %) și nu s-a demonstrat că este legată de culturile **pozitive de țesut valvular** . Identificarea cauzei bacteriene prin PCR a infecției țesutului valvular este o metodă experimentală promițătoare care ar trebui să facă diagnosticul și tratamentul endocarditei bacteriene **cu** cultură negativă mai precise .

Prognoză

Ratele de vindecare depind de microorganismul implicat și de valva infectată . *X. aureus* rămâne un agent patogen extrem de virulent și continuă să fie asociat cu o rată a mortalității de 50% la pacienții cu vârsta peste 50 de ani . Pacienții cu o valvă aortică infectată, însoțită de regurgitare, au, de asemenea, o rată a mortalității de 50%. Infecțiile fungice și infecțiile cu bacili aerobi gram-negativi sunt asociate cu rezultate slabe. Dezvoltarea infecției fungice cronice (ICF) sau apariția deficitelor neurologice sunt asociate cu un prognostic mai slab . Pacienții cu endocardită protetică valvulară precoce au adesea o evoluție slabă în ciuda înlocuirii valvei , cu rate de vindecare cuprinse între 30% și 50%. Endocardita protetică valvulară tardivă are un rezultat mai bun . La pacienții cu infecție tardivă a protezei valvulare cu *speciile* X

La viridans , s-au obținut rate de vindecare de 90% atunci când terapia cu antibiotice este combinată cu intervenția chirurgicală și de 80% doar cu tratamentul cu antibiotice . Pacienții cu endocardită tardivă a protezelor valvulare cauzată de X. epidermidis au fost *vindecați medical* în 60% din cazuri și au o rată de vindecare de 70% atunci când tratamentul medical este combinat cu înlocuirea valvulară .

Prevenirea

Eficacitatea profilaxiei pentru endocardita valvelor native nu a fost niciodată dovedită. Așa cum se arată în Tabelul 7.2 , persoanele pot prezenta multiple reacții adverse.

Episoadele de bacteriemie tranzitorie apar zilnic , iar această expunere cumulativă este de o mie de ori mai mare decât o singură procedură. Ca urmare a acestor preocupări , Asociația *Americană a Inimii recomandă* profilaxia cu antibiotice numai pentru pacienții cu risc crescut. Pacienții cu risc crescut sunt definiți ca fiind cei cu proteze valvulare .

PUNCTE CHEIE

Profilaxia în endocardita infecțioasă

1. Eficacitatea profilaxiei nu a fost dovedită; cu toate acestea , este considerată îngrijire standard.
2. Se administrează pacienților cu risc crescut (protează valvulară , endocardită anterioară, cardiopatie cianotică, bypass chirurgical) și pacienților cu risc moderat (disfuncție valvulară reumatică și alte disfuncții valvulare dobândite, cardiomiopatie hipertrofică, dezlipire de valvă mitrală cu regurgitare).
3. Administrați la timp pentru a atinge nivelurile maxime de antibiotic în momentul procedurii invazive.

Tematice (inclusiv valve bioprotetice și alogrefe), antecedente de endocardită , cardiopatie cianotică congenitală complexă sau șunturi pulmonare sistemice construite chirurgical .

Procedurile invazive care garantează profilaxia includ:

- Procedurile stomatologice (extracțiile dentare și chirurgia gingivală prezintă cel mai mare risc) .
- Amigdalectomia și adenoidectomie .
- Proceduri chirurgicale care implică mucoasa intestinală sau respiratorie.

Momentul administrării profilaxiei cu antibiotice este important. Antibioticul trebuie administrat înainte de procedură și trebuie măsurat timpul până la atingerea nivelurilor maxime din sânge în momentul procedurii .

Infecții intravasculare legate de cateter

GRAVITATE POSIBILĂ

Poate fi letală. Prelungește frecvent spitalizarea și poate fi complicată de leziuni metastatice și endocardită bacteriană.

CAZUL 7.2

O femeie albă în vârstă de 53 de ani este internată în spital - acuzând tremor sever în timpul perfuziei cu soluție de hiperalimentație. Ea primise

Cuadro 7.5. Dosis y horarios de los antibióticos profilácticos en la endocarditis de válvula nativa

Pacientes	Agente	Horario
Procedimientos dentales, orales y del tracto respiratorio superior (todos los paciente, administración oral)		
No alérgicos a la	Amoxicilina	2 g PO 1 hora antes del procedimiento
Alérgicos a la penicilina		600 mg PO 1 hora antes del procedimiento
	Clindamicina o	2 g PO 1 hora antes del procedimiento
	Cefalexina o cefadroxilo o	500 mg PO 1 hora antes del procedimiento
	Azitromicina o claritromicina	
Procedimientos dentales, orales y del tracto respiratorio superior (todos los paciente, administración parenteral)		
No alérgicos a la penicilina	Ampicilina	2 g IM o IV 30 minutos antes del procedimiento
Alérgicos a la penicilina	Clindamicina o	600 mg IV 30 minutos antes del procedimiento
	Cefazolina	1 g IM o IV 30 minutos antes del procedimiento
		No se deben administrar cefalosporinas a un paciente con antecedentes de reacción inmediata de hipersensibilidad a la penicilina

tratată cu hiperalimentație intravenoasă timp de 16 ani din cauza unui sindrom sever de golire gastrică, ***care*** *îi împiedica hrănirea orală. A avut numeroase complicații din cauza cailor intravenoase, inclusiv obstrucții venoase și bacteriemie asociată acestora, necesitând 24 de înlocuiri ale catenei. Cel mai recent, fusese internată cu 6 luni înainte cu o infecție cu* Enterobacter cloacae *provenită de la cateterul intravascular, necesitând îndepărtarea catenei și administrare intravenoasă de cefepimă. La* ***momentul respectiv*** *, i se plasase un cateter de tunel în vena subclaviculară stângă și se simțise bine până în după-amiaza dinaintea internării. În timp ce i se administra soluția intravenoasă, a dezvoltat frisoane, iar temperatura i-a crescut la 39,2°C. A continuat să aibă frisoane și dureri de cap.*

La examenul fizic, temperatura ei a fost de 38°C, iar tensiunea arterială de 136/50 mmHg. Nu a prezentat toxicitate. S-a observat un suflu sistolic de ejecție de gradul II/VI de-a lungul marginii sternale stângi (prezent de ani de zile). Locul cateterului nu era eritematos sau sensibil. Două hemoculturi au fost pozitive pentru Escherichia coli *. Proba de cateter a devenit pozitivă la cultură la 6 ore după prelevare, iar o probă de sânge periferic concomitentă a devenit pozitivă la cultură 5 ore mai târziu (11 ore după prelevare).*

Epidemiologie și patogeneză

Peste 200.000 de infecții nosocomiale ale sângelui au loc anual în Statele Unite . O mare parte din aceste infecții sunt asociate cu dispozitive intravasculare . Bacteriile infectează cel mai frecvent cateterele pe cale subcutanată, de -a lungul părții exterioare a cateterului, până la teaca de fibrină care înconjoară segmentul intravascular al cateterului . De asemenea, bacteriile pot fi introduse accidental în nodul și lumenul cateterului de pe pielea îngrijitorului sau ca urmare a unei perfuzii contaminate . Mai rar, cateterele se pot infecta prin răspândire hematogenă de la o infecție primară la un alt loc.

Odată ce bacteriile invadează teaca de fibrină care înconjoară cateterul , acestea formează un biofilm care le protejează de atacul neutrofilelor . Această afecțiune face dificilă sterilizarea doar cu antibiotice . Riscul de infecție este mai mare pentru unele dispozitive decât pentru altele.

1. Pisică rotundă
   a) Vena jugulară internă > vena femurală > vena subclaviculară
   b) Nu în tunel > în tunel
   c) Venă centrală inserată central > venă centrală inserată periferic
   d) Vârfuri convenționale > vârfuri impregnate cu argint
   e) Hemodializă > altele
2. Porturi și alte dispozitive
   a) În tunel > complet implantat
   b) Hiperalimentare > perfuzie standard

Schimbul regulat al cateterelor venoase centrale peste un fir ghid nu reduce incidența infecțiilor . De fapt , reintroducerea unui cateter printr -un loc de infecție al țesuturilor moi poate precipita bacteriemia.

Microorganismele cel mai frecvent asociate cu infecția dispozitivelor intravasculare sunt flora cutanată. Predomină cocii Gram-pozitivi, stafilococii coagulazo-negativi fiind cei mai frecvenți , urmați de *S. aureus . Stafilococii coagulazo -* negativi produc un glicocalix care facilitează aderența la materiale sintetice , cum ar fi vârfurile cateterelor .

Enterococii și corinebacteriile sunt alți agenți patogeni gram-pozitivi comuni . Bacilii gram-negativi sunt rezistenți.

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia și patogeneza infecțiilor intravasculare legate de cateter

1. Bacteriile infectează cateterele în trei moduri:

a) Flora orală migrează de-a lungul traiectoriei cateterului
b) Bacteriile sunt injectate în port
c) Se produce răspândirea hematogenă

2. Locația și tipul cateterului afectează riscul de infecție.

3. Schimbul regulat al cateterelor venoase centrale peste ghidaje nu reduce incidența infecțiilor; această tehnică nu este recomandată deoarece poate precipita bacteriemia.

4. Bacteriile Gram-pozitive predomină:

a) Stafilococii coagulazo-negativi sunt cei mai frecvenți; aceștia aderă la catetere care utilizează glicocalix.
b) *S. aureus*
c) Enterococi
d) Corinebacterii

5. Microorganismele Gram-negative sunt responsabile pentru o treime din infecții:

a) Specii de *Enterobacter , Escherichia coli , Acinetobacter , Pseudomonas* și *Serratia.*
b) Speciile *de Klebsiella , Citrobacter sau* tulpinile non - *aeruginosa* de *Pseudomonas* sunt asociate cu perfuzia contaminată.

6. *Candida albicans* formează, de asemenea, un glicocalix aderent; înrudită cu soluțiile cu conținut ridicat de glucoză.

Aceste *bacterii* sunt responsabile pentru până la o treime din infecții, *Klebsiella pneumoniae ,* speciile de Enterobacter, E. coli, Pseudomonas, Acinetobacter și *speciile de Serratia fiind cele mai frecvente* . *Hemoculturile pozitive* pentru Klebsiella , - Cytobacteria *și* tulpinile non-aeruginoase de *Pseudomonas* sugerează o perfuzie contaminată .

Astăzi , ciupercile sunt responsabile pentru 20% din infecțiile cateterelor venoase centrale, Candida albicans *fiind* cea mai - răspândită. La fel ca stafilococii coagulazo-negativi , *C. albicans* este capabil să formeze un glicocalix care facilitează aderența la catetere . Pacienții care primesc soluții cu conținut ridicat de glucoză pentru hiperalimentație prezintă un risc foarte ridicat de a dezvolta această infecție .

Manifestări clinice și diagnostic

Tabloul clinic al infecției intravasculare legate de dispozitiv este nespecific , implicând în general febră, frisoane și stare generală de rău. O hemoragie în jurul dispozitivului intravascular este utilă , dar acest semn nu este întotdeauna prezent . Absența unei surse alternative de bacteriemie ar trebui să ridice întotdeauna posibilitatea unei infecții a dispozitivului intravascular. Așa cum s-a observat în cazul 7.2, apariția bruscă a frisoanelor sau a hipotensiunii arteriale în timpul perfuziei unei soluții printr- un dispozitiv sugerează puternic o infecție legată de cateter sau o contaminare a perfuziei . Rezolvarea rapidă a simptomelor după îndepărtarea dispozitivului , împreună cu hemoculturi pozitive pentru stafilococi coagulazo - negativi, corynebacterium sau o ciupercă, sunt alte constatări care sugerează un dispozitiv intravascular infectat . Cu toate acestea, absența acestor constatări nu exclude diagnosticul .

Un diagnostic rapid poate fi obținut prin prelevarea a 100 µg de sânge din cateter în timp ce acesta este la locul lui, supunerea probei la citospin și efectuarea colorației Gram și cu portocaliu de acridină . Cu toate acestea, această metodă este

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice și diagnosticul infecțiilor intravasculare legate de cateter

1. Simptomele sunt nespecifice. Aceste informații generale sunt sugestive:

a) Frisoane legate de perfuzie.
b) Simptomele dispar la îndepărtarea cateterului intravenos.
c) Hemoculturi pozitive pentru *Staphylococcus epidermidis* , corynebacterii sau *Candida albicans* .

2. Purulența în jurul locului cateterului oferă o dovadă puternică, dar acest semn lipsește în multe cazuri.

3. Colorația Gram cu citospină sau portocaliu de acridină din proba de cateter oferă un diagnostic rapid.

4. Metodele de rulare și ultrasunete sunt utilizate pentru cuantificarea bacteriilor de la vârful cateterului. Culturile de supraveghere nu sunt recomandate.

5. Probele de sânge pentru cultură trebuie recoltate simultan din cateter și din venele periferice.

a) O creștere bacteriană în proba de cateter de 5 până la 10 ori mai mare decât cea din proba periferică este un indicator cantitativ al infecției cateterului.
b) Creșterea bacteriană pozitivă din cateter cu mai mult de 2 ore înainte de creșterea pozitivă în proba periferică indică o infecție a cateterului.

Mai puțin sensibil decât cultivarea vârfului cateterului retras . Două metode sunt recomandate pentru analiza cateterului : metoda de rulare (cateterul este rulat pe lama de cultură) este semicantitativă (pozitivă la 15 cft oms sau mai mare); metoda vortex sau cu ultrasunete (eliberează bacteriile în mediul lichid) este cantitativă (pozitivă la 100 cft oms sau mai mare). Metoda de rulare detectează bacteriile de pe suprafața exterioară a cateterului ; metoda vortex sau cu ultrasunete detectează, de asemenea, bacteriile din lumen . Metoda cu ultrasunete este mai sensibilă , dar mai dificil de efectuat decât metoda de rulare . Utilizarea cateterelor impregnate cu antibiotice și argint poate produce rezultate fals negative cu aceste metode . Culturile vârfurilor cateterului îndepărtate trebuie efectuate numai atunci când se suspectează o infecție sanguină legată de cateter . Nu se recomandă supravegherea de rutină a vârfurilor cateterului îndepărtate .

se suspectează o infecție a unui dispozitiv intravascular, trebuie prelevate cel puțin două, și preferabil trei, probe de sânge pentru cultură: una din cateterul intravenos și una sau două din venele periferice . O hemocultură negativă dintr-o probă prelevată din linia intravenoasă este foarte utilă în excluderea unei infecții sanguine legate de cateter . O cultură pozitivă necesită interpretare clinică . Ca și în cazul 7.2, atunci când nu se dorește îndepărtarea cateterului , se recomandă o hemocultură cantitativă . Numărul de colonii din proba de cateter care este de 5 până la 10 ori mai mare decât cel găsit în probele periferice sugerează o infecție legată de cateter .

Există o metodă mai practică (utilizată în cazul 7.2) care profită de monitorizarea continuă, colorimetrică și automată a hemoculturilor , disponibilă astăzi în aproape toate laboratoarele de microbiologie clinică . Timpul necesar pentru detectarea bacteriilor în proba de pe cateter este comparat cu timpul necesar pentru proba periferică . Detectarea bacteriilor în proba de pe cateter cu mai mult de 2 ore mai devreme decât în proba periferică sugerează o infecție legată de cateter . În cazul 7.2, antecedentele de rigiditate în timpul perfuziei intravenoase, combinate cu detectarea bacteriilor în cultura de pe cateter, mai degrabă decât în cultura periferică , oferă dovezi puternice că infecția a provenit din dispozitivul intravascular .

Tratament

antibiotică empirică trebuie inițiată după obținerea culturilor adecvate. Vancomicina este în general recomandată pentru a acoperi MRSA și stafilococii coagulazo-negativi rezistenți la meticilină. La pacienții în stare critică sau imunocompromiși, se recomandă acoperire suplimentară pentru bacilii gram-negativi cu o cefalosporină antipseudomonală de a treia generație (ceftazidimă) sau de a patra generație (cefepimă) . La pacienții în stare critică, cateterul trebuie îndepărtat imediat . De asemenea, cateterul trebuie îndepărtat dacă febra persistă, hemoculturile rămân pozitive după 48 de ore și pacientul este infectat cu agenți patogeni virulenți și dificil de tratat *(S. aureus ,* bacili gram-negativi , în special *Pseudomonas aeruginosa și fungi). Bacteriemia* polimicrobiană sugerează o contaminare masivă a liniei și, de obicei, justifică îndepărtarea cateterului . Alte indicații pentru îndepărtarea cateterului includ neutropenia , infecția de tunel sau de pungă , cardiopatia valvulară sau endocardita , tromboflebita septică sau prezența abceselor metastatice .

Durata terapiei nu a fost examinată în studii clinice atent - controlate . Terapia este de obicei continuată timp de 2 săptămâni în infecțiile necomplicate. Pentru pacienții cu - stafilococi coagulazo-negativi, 5 zile de tratament sunt suficiente dacă cateterul este îndepărtat , dar tratamentul trebuie continuat timp de - minimum 2 săptămâni dacă cateterul este lăsat la locul său. În infecțiile necomplicate în care bacteriemia persistă în ciuda îndepărtării cateterului , tratamentul trebuie continuat timp de 4 până la 6 săptămâni .

În medie, majoritatea infecțiilor legate de cateter sunt tratate timp de 3 săptămâni. Datorită incidenței ridicate a recidivei , hemoculturile de urmărire sunt importante dacă linia a fost lăsată la locul ei .

Rata de salvare pentru cateterele tunel poate fi îmbunătățită prin umplerea lumenului cateterului cu concentrații - farmacologice de antibiotic (numită „ terapie de blocare cu antibiotice "). Pentru infecții

Pentru bacteriile Gram-pozitive , se recomandă de obicei vancomicina (25 mg în 5 ml de soluție) , iar pentru bacilii Gram-negativi, agentul de elecție este gentamicina (5 mg în 5 ml). Acest tratament expune bacteriile la concentrații foarte mari de antibiotic , care sunt mai susceptibile de a penetra biofilmul . Terapia de blocare a antibioticelor este foarte utilă în cateterele tunel , deoarece infecțiile legate de cateter se dezvoltă frecvent în lumenul cateterului . S - au obținut rate de vindecare cuprinse între 60 și 80% .

Datorită capacității *S. aureus* de a adera și de a distruge valvele cardiace normale (70% din cazurile de endocardită *cu S. aureus* apar la valve cardiace anterior normale) , infecția cu acest agent patogen prezintă o provocare unică . Durata terapiei după îndepărtarea cu succes a cateterului este cel mai bine ghidată de endocardită. Prezența vegetațiilor valvulare la nivelul endocarditei justifică 4 săptămâni de terapie; absența vegetațiilor la acest test permite întreruperea tratamentului după 2 săptămâni fără un risc semnificativ de recidivă . Terapia de scurtă durată trebuie luată în considerare numai la pacienții a căror febră scade corespunzător sub terapia cu antibiotice sau care nu prezintă valvulopatie sau un focar de infecție extravasculară .

La pacienții infectați cu specii *de Candida ,* cateterul intravenos trebuie îndepărtat . Din cauza riscului ridicat de endoftalmită *cu Candida (10 până la 15%),* îndepărtarea cateterului trebuie însoțită de terapie antifungică la pacienții netratați anterior. Dacă este o infecție necomplicată cu C. albicans , *se administrează fluconazol* (400 mg zilnic *).*

PUNCTE CHEIE

infecțiilor

intravasculare legate de cateter

1. Cateterul trebuie îndepărtat dacă
a) Pacientul este grav bolnav.
b) febra și hemoculturile pozitive persistă mai mult de 48 de ore.
c) Agentul infecțios este un microorganism virulent.
d) Bacteriemia este polimicrobiană.
e) Există infecție de tunel, neutropenie, endocardită, infecție metastatică sau tromboflebită septică.

2. Terapia empirică constă în vancomicină și o cefalosporină pseudomonală de generația a treia sau a patra.

3. Durata terapiei nu a fost studiată.
a) Durata medie este de 3 săptămâni.
b) Pentru stafilococii coagulazo-negativi, tratamentul trebuie continuat timp de 7 până la 10 zile dacă linia a fost îndepărtată și 2 săptămâni dacă linia a fost menținută la locul ei.
c) Pentru infecțiile cu complicații, tratamentul trebuie continuat timp de 4 până la 6 săptămâni.

4. Blocarea cu antibiotice îmbunătățește rata de vindecare pentru cateterele de tunel (vancomicină, gentamicină).

5. Infecția *cu S. aureus* prezintă un risc ridicat de endocardită; ecocardiografia transesofagiană este utilă în determinarea duratei terapiei.

6. infecției *cu Candida albicans* , linia trebuie întotdeauna îndepărtată și tratată timp de 2 săptămâni pentru a preveni endoftalmita.
a) Fluconazol pentru infecții necomplicate legate de cateter.
b) Amfotericină B pentru pacienții în stare critică, neutropenici sau cu fungi rezistenți.

prezența fungemiei rezultate din alte tulpini mai rezistente, cum ar fi *C. krusei* , hemoculturi pozitive prelungite, afecțiuni sistemice severe *sau* neutropenie.

MIOCARDITĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

Miocardita fulminantă poate fi fatală sau poate duce la insuficiență cardiacă congestivă cronică. Aproape toate cazurile sunt autolimitate și sunt urmate de recuperare completă.

Incidența reală a miocarditei (inflamația inimii) este necunoscută , deoarece aproape toate Unele cazuri sunt asimptomatice . S -a estimat că 1 până la 5% din bolile virale sistemice au mio-Cardiace . Bărbații tineri prezintă un risc mai mare de miocardită severă, la fel ca și femeile însărcinate, nou-născuții și pacienții cu deficiențe imune.

Cauze și patogeneză

Virusurile sunt principala cauză a miocarditei, iar o cauză specifică a fost identificată prin PCR la aproape 40% dintre pacienții cu miocardită. Adenovirusurile și enterovirusurile *(Coxsackievirus* B și echovirus) sunt cel mai frecvent detectate, dar sunt implicate și multe alte virusuri , inclusiv citomegalovirusul și virusul Epstein-Barr, virusul varicelo-zosterian, virusul oreionului, virusul gripal și *virusul* vaccinia (după vaccinarea împotriva variolei). Pacienții cu infecție asimptomatică cu HIV au o incidență ridicată a miocarditei (1,6% anual).

Multe bacterii sunt, de asemenea, implicate ca și cauze ale miocarditei, inclusiv speciile *de Legionella* și *Chlamydia* . Spirochetele pot invada inima , iar pacienții cu boala Lyme pot prezenta aritmii cardiace *(* vezi Capitolul 13) . Infecțiile fungice diseminate severe pot duce la miocardită. Paraziții sunt , de asemenea, implicați : *Trypanosome cruzi* atacă inima la 30% dintre pacienții cu boala Chagas, iar infestarea masivă cu Trichinella poate *duce* la miocardită fatală (vezi Capitolul 12) .

Virusurile invadează direct miocitele și provoacă leziuni directe celulelor infectate . Răspunsul imun la infecție produce, de asemenea, citotoxicitate . Celulele T predomină în infiltrarea miocitelor , însoțite de macrofage și celule B. Autoanticorpii circulanți îndreptați împotriva mitocondriilor și proteinelor contractile sunt frecvent detectați . Citokinele și radicalii liberi de oxigen au fost , de asemenea, implicați ca și contribuitori la deteriorarea miocitelor . Exerciții fizice
Munca forțată, sarcina, utilizarea agenților antiinflamatori steroizi sau nesteroidieni , consumul de etanol și deficiențele nutriționale au fost identificate ca factori predispozanți pentru miocardita simptomatică .

Manifestări clinice, diagnostic și tratament

Evoluția bolii și simptomele acesteia variază considerabil de la pacient la pacient. Unii pacienți prezintă o afecțiune asemănătoare răcelii, care poate fi însoțită de dureri în piept atunci când pericardul este afectat. Alți pacienți prezintă aritmii sau semne și simptome de insuficiență cardiacă dreaptă și stângă . Dilatarea ventriculului stâng poate duce la expansiunea inelară a valvei mitrale și la un murmur mitral regurgitant .

Enzimele cardiace sunt crescute în unele cazuri. Nivelurile de anticorpi anti-creatin kinază sunt crescute doar în 5 % din cazuri , iar cele ale troponinei cardiace I în 34%. Creșterea este cel mai frecvent detectată în prima lună de apariție a simptomelor și sugerează necroza miocitară în curs de desfășurare . Titrurile virale pot fi obținute în stările acute și de convalescență și pot detecta infecțiile virale recente, dar acest test nu ar trebui considerat o dovadă a unei cauze virale . Ecocardiografia este foarte utilă pentru evaluarea contracției cardiace , a dimensiunii camerei , a funcției valvulare și a grosimii peretelui. RMN - ul cu substanță de contrast permite detectarea extinderii și gradului de inflamație , parametri care se corelează cu funcția ventriculară stângă și starea clinică . Diagnosticul definitiv necesită o biopsie endomiocardică . Momentul biopsiei și interpretarea de către un patolog cu experiență sunt factori critici . Analiza PCR a biopsiei tisulare rămâne experimentală, iar specificitatea și sensibilitatea testului urmează să fie determinate .

Tratamentul miocarditei virale este în continuă evoluție . La pacienții cu virus persistent în miocard, administrarea de interferon - p a fost asociată cu

GRAVITATE POSIBILĂ

Pericardita virală are de obicei o evoluție benignă, autolimitată. Cu toate acestea, pacienții cu pericardită purulentă au o rată ridicată a mortalității și necesită îngrijiri de urgență.

PUNCTE CHEIE

Despre miocardită

1. Cauzată în principal de adenovirus și enterovirus *(Coxsackievirus* B și echovirus).
2. În HIV asimptomatic, incidența anuală a miocarditei este de 1,6%.
3. Factorii de risc pentru boala simptomatică includ exercițiile fizice intense, sarcina, agenții antiinflamatori steroidieni sau nesteroidieni, consumul de etanol și deficiențele nutriționale.
4. Mulți pacienți sunt asimptomatici. Unii dezvoltă simptome .
   a) o boală asemănătoare răcelii, uneori cu dureri în piept;
   b) aritmii și
   c) insuficiență cardiacă congestivă (ICC).
5. Un examen fizic relevă un galop S3 (indicând o insuficiență cardiacă congestivă stângă), regurgitare mitrală rezultată din dilatarea inelului.
6. În cazuri rare, enzimele cardiace sunt crescute.
7. Ecocardiografia este foarte utilă; imagistica prin rezonanță magnetică permite evaluarea gradului de inflamație.
8. Biopsia endomiocardică combinată cu analiza prin reacția în lanț a polimerazei este experimentală.
9. Tratamentul include interferon-p, repaus la pat, medicamente pentru insuficiența cardiacă congestivă și aritmii și anticoagulare.
10. Recuperarea completă este frecventă; cu toate acestea, cazurile fulminante pot necesita un transplant de inimă.

Se observă eliminarea virusului și îmbunătățirea funcției miocardice . Agenții imunosupresori nu au îmbunătățit prognosticul, iar administrarea de imunoglobuline nu s-a dovedit benefică. Restricția exercițiului fizic limitează munca efectuată de inima inflamată și s-a dovedit a fi benefică într -un model murin de miocardită virală . Monitorizarea cardiacă în spital poate fi necesară în timpul fazei acute a miocarditei pentru a preveni aritmiile care pun viața în pericol . Medicamentele antiaritmice trebuie utilizate cu precauție din cauza efectelor lor inotrope negative . Pentru a reduce riscul de trombi murali și embolii sistemice, anticoagularea cu warfarină trebuie luată în considerare la pacienții cu o fracție de ejecție mai mică de 20%. În aproape toate cazurile de miocardită virală, pacienții se recuperează complet; cu toate acestea, cei cu boală fulminantă pot deceda. Afectarea cardiacă severă poate duce la insuficiență cardiacă congestivă refractară, care poate fi corectată doar cu un...

PERICARDITĂ

Patogeneză

Inflamația pericardului are multiple cauze infecțioase și neinfecțioase . Dintre cazurile în care se stabilește o etiologie , cea mai frecventă cauză este un virus . Aceiași virusuri care invadează miocardul atacă pericardul. Bacteriile pot produce, de asemenea , pericardită, rezultând o boală purulentă. În era antibioticelor , pericardita a devenit mai rară . Staphylococcus *aureus* , Streptococcus *pneumoniae și alți streptococi* sunt principalii microorganisme cauzatori, deși aproape orice bacterie poate produce pericardită purulentă. Pericardul se poate infecta ca urmare a răspândirii hematogene (cea mai frecventă cale de transmitere în prezent) sau prin răspândire de la un focar pulmonar, miocardic sau subdiafragmatic . Pericardita purulentă poate fi , de asemenea , o complicație întârziată a unei leziuni penetrante .
sau în urma intervențiilor chirurgicale cardiace . Infecțiile postoperatorii sunt de obicei cauzate de *S. aureus ,* bacilli aerobi gram-negativi și specii *de Candida .*

Pericardita tuberculoasă rezultă din răspândirea hematogenă în timpul unei boli primare, drenarea din sistemul limfatic în tractul respirator sau răspândirea directă cu originea în plămân sau pleură. Inițial , infecția produce sedimentarea fibrinei și dezvoltarea de granuloame care conțin micobacterii viabile; aceasta este urmată de acumularea treptată de lichid pericardic (care conține, inițial, leucocite polimorfonucleare și, în timp, limfocite, monocite și plasmocite). În cele din urmă , revărsatul este absorbit , iar pericardul se îngroașă, devine fibrotic și se calcifică. În cele din urmă, spațiul pericardic se micșorează , ducând la pericardită constrictivă.

Manifestări clinice

Manifestările clinice ale pericarditei variază în funcție de cauză. - Pericardita virală și idiopatică se prezintă de obicei cu durere toracică substernală, care poate fi ascuțită și se agravează la inspirație . Durerea este , de asemenea,...
Durerea se agravează în decubit dorsal ; pacientul preferă să se așeze și să se aplece în față. În pericardita bacteriană acută, pacientul dezvoltă brusc febră și dispnee, și doar aproximativ o treime dintre pacienți se plâng de dureri în piept. Din cauza lipsei de simptome specifice , pericardita purulentă nu este în general considerată un diagnostic , iar diagnosticul se pune doar la autopsie. Simptomele raportate mai frecvent includ dureri în piept vagi, surde,

pierdere în greutate, transpirații nocturne , tuse și dispnee.

PUNCTE CHEIE

Despre cauzele, patogeneza și manifestările clinice ale pericarditei

1. Pericardita are trei forme:

a) Enterovirusurile virale sunt cele mai frecvente *(Coxsackievirus și* Echovirus *).*
b) Purulentă, care este de obicei hematogenă (microorganisme multiple, inclusiv *Staphylococcus aureus).*
c) Tuberculos, care se răspândește de obicei în timpul bolii primare, dar se poate răspândi dintr-un focar pulmonar.

2. Principalul simptom este durerea toracică substernală, care se ameliorează prin poziția așezată în față. Durerea este mai puțin frecventă în pericardita purulentă și are un debut treptat în boala tuberculoasă.

3. Examenul fizic arată.

a) frecare tricomponentă precoce; aceasta dispare ulterior odată cu creșterea lichidului pericardic.
b) puls paradoxal (care depășește 10 mmHg este anormal).
c) Distensie venoasă jugulară cu depresia arterei descendente Y.

Constatările fizice tipice ale pericarditei includ o frecare prin zgârietură în trei componente (rezultată din frecarea inimii de pericardul anormal în timpul sistolei atriale) , umplerea ventriculară precoce și sistola ventriculară. Pe măsură ce revărsatul pericardic crește în volum , frecarea dispare de obicei. Consecințele hemodinamice ale revărsatului pericardic ...
puls paradoxal ; un oval care depășește 10 mmHg indică o tamponadă semnificativă. O a doua consecință hemodinamică a tamponadei pericardice este creșterea presiunii de umplere a ventriculului drept. Presiunea ridicată din partea dreaptă produce o distensie venoasă jugulară crescută și pulsații venoase jugulare anormale cu pierderea benzii Y descendente .
Pacientul are adesea o frecvență respiratorie rapidă și se plânge de dispnee .
Cu toate acestea, datorită egalizării presiunilor cardiace drepte și stângi , edemul pulmonar nu se dezvoltă , iar câmpurile pulmonare sunt clare la auscultație .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul pericarditei

1. O ecocardiografie trebuie efectuată imediat:

a) Permite evaluarea grosimii pericardice, a lichidului pericardic și a tamponadei.
b) Poate fi utilizat pentru a ghida pericardiocenteza de urgență.

2. Electrocardiograma prezintă modificări difuze ST și T , interval PR scăzut, voltaj QRS scăzut și alternanțe electrice.

3. Pericardiocenteza este indicată doar la persoanele cu tamponadă sau la care se suspectează pericardită purulentă. Biopsia pericardică îmbunătățește sfera diagnostică.

4. Pericardita virală sau idiopatică este autolimitată.

a) Utilizați agenți nesteroidieni numai dacă nu există miocardită .
b) Se poate utiliza colchicina.

5. Pericardita purulentă necesită drenaj chirurgical de urgență și administrare sistemică de antibiotice. Rata mortalității este de 30%.

6. Pericardita tuberculoasă se tratează cu

a) un regim antituberculos cu patru medicamente și
b) prednison pentru a preveni constricția (incidență de 20 până la 50% în timpul tratamentului).
c) Forma calcificantă necesită pericardiectomie.

Diagnostic și tratament

Electrocardiograma este anormală la 90% dintre pacienți și poate prezenta supradenivelare difuză a segmentului ST, subdenivelare a segmentului PR și (când revărsatul este mare) scăderea voltajului QRS și alternanțe electrice. Constatările electrocardiografice sunt de obicei nespecifice , iar când se ia în considerare pericardita , ecocardiografia este un test critic care trebuie solicitat. Ecocardiografia detectează cu ușurință căptușeala de grăsime pericardică și acumularea de lichid pericardic .

În tamponada care pune viața în pericol, ecocardiografia poate fi utilizată pentru a ghida pericardiocenteza. În absența compromiterii hemodinamice , pericardiocenteza nu este recomandată din cauza domeniului său de aplicare diagnostic limitat și a riscului moderat. Cu toate acestea , la pacienții cu tamponadă pericardică semnificativă , analiza lichidului pericardic oferă un diagnostic într -un sfert din cazuri ; biopsia pericardică , în jumătate. Biopsia lichidului și țesutului pericardic poate fi efectuată chirurgical . În caz de urgență, se poate efectua pericardiocenteza cu cateter ghidată ecocardiografic . La pacienții cu pericard îngroșat , biopsia pericardică percutanată poate fi efectuată în siguranță .

Pericardita virală și idiopatică sunt de obicei boli benigne, autolimitative, care pot fi tratate cu repaus la pat. Medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) sunt utile în reducerea durerii toracice, dar pot fi evitate la pacienții cu miocardită. Colchicina (1 mg pe zi) poate fi , de asemenea, utilă în reducerea simptomelor în cazurile de boală idiopatică .

La pacienții cu pericardită purulentă, trebuie efectuat drenaj chirurgical de urgență al pericardului , însoțit de terapie sistemică cu antibiotice . Această boală continuă să aibă o rată a mortalității de 30%.

Pericardita tuberculoasă necesită terapie antituberculoasă cu patru medicamente. Cu toate acestea, în timpul tratamentului, 20 până la 50% dintre pacienți progresează spre pericardită constrictivă. Această complicație poate fi prevenită prin administrarea concomitentă de prednison oral (60 mg timp de 4 săptămâni, 30 mg timp de ^{2} săptămâni, 15 mg timp de 2 săptămâni și 5 mg timp de 1 săptămână). Pacienții care dezvoltă pericardită tuberculoasă calcificată în momentul diagnosticării necesită pericardiectomie pentru ameliorarea simptomelor .

LECTURI SUGESTIATE

Endocardită bacteriană

Baddour LM, Wilson WR, Bayer AS și alții. Endocardita infecțioasă: diagnostic , terapie antimicrobiană și gestionarea complicațiilor: o declarație pentru profesioniștii din domeniul sănătății din partea Comitetului pentru Febră Reumatică, Endocardită și Boala Kawasaki, a Consiliului pentru Boli Cardiovasculare la Tineret și a Consiliilor pentru Cardiologie Clinică, Accident Vascular Cerebral și Chirurgie Cardiovasculară și Anestezie, Asociația Americană a Inimii: aprobat de Societatea Americană de Boli Infecțioase. *Circulation.* 2005:111:e394-e434.

Breitkopf C, Hammel D, Scheld HH, Peters G, Becker K. Impactul unei abordări moleculare pentru îmbunătățirea diagnosticului microbiologic al endocarditei infecțioase a valvei cardiace. *Circulation.* 2005;111: 1415-1421.

Dhawan VK. Endocardita infecțioasă la pacienții vârstnici. *Clin Infect Dis.* 2002;34:806-812.

Fowler VG Jr, Miro JM, Hoen B și colab., Endocardita *cu Staphylococcus aureus : o consecință a progresului medical. JAMA.* 2005;293:3012-3021.

Hoen B, Alla F, Selton-Suty C, et al. Profilul în schimbare al endocarditei infecțioase : rezultatele unui studiu de 1 an în Franța. *JAMA.* 2002; 288:75-81.

McDonald JR, Olaison L, Anderson DJ și alții. Endocardita enterococică : 107 cazuri din baza de date combinată a Colaborării Internaționale privind Endocardita. *Am J Med.* 2005;118:759-766.

Morris AJ, Drinkovic D, Pottumarthy S, MacCulloch D, Kerr AR, Wesl T. Rezultatul bacteriologic după intervenția chirurgicală valvulară pentru endocardită infecțioasă activă: afectarea în funcție de durata tratamentului postoperator. *Clin Infect Dis.* 2005:41:187-194.

Mylonakis E, Calderwood SB. Endocardita infecțioasă la adulți. *N Engl J Med.* 2001:345:1318-1330.

Piper C, Korfer R, Horstkotte D. Endocardita valvulară protetică. *Heart t .* 2001:85:590-593.

Ramsdale DR, Turner-Stokes L. Profilaxia și tratamentul endocarditei infecțioase la adulți: un ghid concis. *Clin Med,* 2004; 4:545-550.

Infecție intravasculară prin dispozitiv

Bouza E, Burillo A, Munoz P. Infecții legate de cateter: diagnostic și tratament intravascular. *Clin Microbiol Infect.* 2002;8:265-274.

Mermel LA, Farr BM, Sherertz RJ și alții. Ghiduri pentru gestionarea infecțiilor legate de cateterele intravasculare. *Clin Infect Dis.* 2001:32:1249-1272.

Raad I, Hanna HA. Alakech B, Chatzinikolaou I, Johnson MM, Tarrand J. Timpul diferențial până la pozitivitate: o metodă utilă pentru diagnosticarea - infecțiilor sanguine legate de cateter. *Ann Intern Med.* 2004:140:18-25.

Safdar N, Fine JP, Maki DG. Meta-analiză: metode pentru diagnosticarea infecțiilor sanguine asociate dispozitivelor intravasculare. *Ann Intern Med.* 2005:142:451-466.

Miocardită

Bowles NE, Ni J, Kearney DL și colab. Detectarea virusurilor în țesuturile miocardice prin reacția în lanț a polimerazei, dovezi ale adenovirusului ca o cauză frecventă a miocarditei la copii și adulți. *J Am Col Cardiol.* 2003;42:466-472.

Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL și colab. Tratamentul cu interferon-beta elimină virusurile cardiotrope și îmbunătățește funcția ventriculară stângă la pacienții cu persistența miocardică a genomurilor virale și disfuncție ventriculară stângă. *Circulation.* 2003; 107:2793-2798

Kuhl U, Pauschinger M, Seeberg B și alții. Persistența virală în miocard este asociată cu disfuncție cardiacă progresivă. *Circulation .* 2005:112:1965-1970.

Lewis W. Cardiomiopatia în SIDA: o perspectivă fiziopatologică. *Prog Cardiovasc Dis.* 2000;43:151-170.

Pericardită

Aikat S, Ghaff ari S. O trecere în revistă a bolilor pericardice: caracteristici clinice, ECG și hemodinamice și tratament. *Clew Clin J Med.* 2000;67:903-914.

Adler Y, Finkelstein Y, Guindo J și alții. Tratamentul cu colchicină pentru - pericardita recurentă. O decadență a experienței. *Circulation .* 1998;97: 2183-2185.

Levy PY, Corey R, Berger P, et al. Diagnosticul etiologic al revărsaturilor pericardice 204. *Medicine (Baltimore e) .* 2003; 82: 385-391.

Trautner BW, Darouiche RO. Pericardita tuberculoasă: diagnostic și tratament optim. *Clin Infect* Dis. 2001;33:954-961

Infecții gastrointestinale și hepatobiliare

Timp recomandat pentru finalizare: 3 zile

Dr. Frederick Southwick

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care sunt cele mai frecvente trei cauze bacteriene ale diareei infecțioase și cum se contractează aceste infecții?*
2. *Ce test este util pentru a diferenția diareea virală de cea bacteriană?*
3. *Cum provoacă* Clostridium difficile diaree *și cum se diagnostichează colita pseudomembranoasă?*
4. *Ce constatări sugerează dezvoltarea peritonitei spontane?*
5. *Cum se formează de obicei abcesele abdominale și care este cea mai bună metodă de a le trata?*
6. *Care agent patogen cauzează cel mai frecvent ulcerul peptic?*
7. *Cum se dezvoltă de obicei abcesele hepatice și ce bacterii sunt cultivate cel mai frecvent?*
8. *Care sunt cele mai frecvente trei forme de hepatită virală și cum se contractează?*
9. *Care sunt principalele complicații ale hepatitei virale?*

■ DIAREE INFEȚIOASĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

Poate pune viața în pericol la sugari, copii mici și vârstnici. Majoritatea persoanelor cu această boală pot fi tratate ca nou-născuți externi.

Boala diareică este o cauză principală de deces la nivel mondial, responsabilă pentru aproape 21,5 milioane de decese anual . Este cea mai răspândită în țările în curs de dezvoltare și reprezintă o problemă mai puțin gravă în Statele Unite. Chiar și așa , incidența diareei în Statele Unite este estimată la un episod pe persoană pe an .

îngrijiri medicale adecvate, aceste infecții sunt rareori fatale. Agenții patogeni care cauzează diaree pot fi transmiși prin alimente, apă și contactul de la persoană la persoană. Diferențele în modurile de transmitere reflectă diferențele în capacitatea fiecărui agent patogen de a supraviețui în mediu. De asemenea, acestea reflectă dimensiunea inoculării necesare pentru ca un anumit agent patogen să provoace boala.

DIAREE ACUTĂ

Diaree bacteriană

GRAVITATE POSIBILĂ

Aceste tulburări sunt de obicei autolimitate, dar pot fi fatale la sugari, vârstnici și persoanele care dezvoltă febră enterică.

Cele trei cauze bacteriene cele mai frecvente ale diareei infecțioase acute sunt Salmonella , *Shigella* și *Campylobacter* . Alți agenți patogeni bacterieni importanți includ *Escherichia coli , Vibrio parahaemolyticus* și *Yersinia enterocolitica* . Fiecare dintre acești agenți patogeni are un ciclu de viață și caracteristici de virulență unice . Cauzele multiple ale diareei bacteriene acute sunt adesea imposibil de distins, iar diagnosticul necesită izolarea microorganismului prin cultură de scaun .

CAZUL 8.1

O femeie de culoare în vârstă de 52 de ani, cu poliartrită reumatoidă de 24 de ani, a fost internată în spital cu plângeri de febră și diaree în ultimele 24 de ore.

Cu o lună înainte, fusese spitalizată pentru o intervenție chirurgicală la nivelul gâtului și primise un tratament de 10 zile cu un antibiotic cu spectru larg (ceftazidimă). Tratamentul a fost finalizat în ziua externării (cu 18 zile înainte de a doua internare). Se simțea bine într-un spital de recuperare până cu 3 zile înainte de internare, când a dezvoltat o febră de 38,9°C, asociată cu frisoane și diaree apoasă severă persistentă (25 până la 30 de scaune zilnic). Cu o zi înainte de internare, a prezentat crampe abdominale, greață, vărsături și anorexie. Asistenta de recuperare a constatat că tensiunea arterială îi era de 70/50 mmHg și a trimis-o la departamentul de urgență. Medicație: asparagină și cantități mari de antiacide.

Epidemiologie: Fiul ei îi adusese un sandviș cu salată de ouă, pe care l-au împărțit cu 16 ore înainte de debutul bolii. Fiul ei a avut și diaree severă.

Examen fizic : temperatură 39°C, tensiune arterială 70/50 mmHg, ritm cardiac 120 bătăi pe minut și ritm respirator 20 respirații pe minut. Părea moderat bolnavă, cu mucoase uscate și limbă uscată și crăpată. Examenul abdominal ***a relevat zgomote intestinale hiperactive*** *și o ușoară sensibilitate difuză. Nu s-au observat leziuni cutanate.*

Analize de laborator: numărătoare leucocite (LEU) de 7.100/mm³ , cu 10% leucocite polimorfonucleare (PMN), 63 % benzi și 19 % limfocite; azot ureic sanguin de 63 mg/dl și creatinină sanguină de 2,1 mg/dl. Colorație cu albastru de metilen a scaunului: puține PMN și puține celule ***mononucleare*** *. Colorație Gram: floră mixtă. Cultură de scaun:* Salmonella enteritidis .

MICROBIOLOGIE , PATOGENEZĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Tabelul 8.1 rezumă caracteristicile celor mai frecvente cauze bacteriene ale diareei .

Salmonella

Salmonella este un bacil aerob, Gram-negativ , care poate crește ușor în medii de cultură simple. Este mobil și aproape toate tulpinile nu fermentează lactoza. Ca urmare a secvențierii ADN-ului , speciația Salmonella *a* fost recent revizuită *, iar* nomenclatura aferentă a devenit mai complexă.

Din punct de vedere clinic , cea mai simplă abordare este diferențierea Salmonella tifoidă (în principal S. *typhi* și *S. paratyphi) de numeroasele* serotipuri non - tifoidiene care cauzează în principal gastroenterită (*S. enteritidis* și *S. typhimurium* sunt cele mai frecvente). O tulpină non-tifoidă care merită menționată este *S. choleraesuis* . Acest serotip are o probabilitate mai mare de a provoca bacteriemie.

S. typhi este adaptată la oameni și rareori infectează alte animale; cu toate acestea, alte *specii* de Salmonella infectează ușor atât animalele sălbatice, cât și pe cele domestice . Aceste microorganisme se atașează de celulele epiteliale din *intestinul subțire* și colon. Odată atașate, acestea injectează proteine specifice în celulele gazdă care induc formarea de ondulații mari în jurul bacteriilor, atrăgându -le în vacuole mari. Acolo , Salmonella

PUNCTE CHEIE

Despre* gastroenterita *cu Salmonella

1. Bacil Gram-negativ, nu fermentează lactoza, motil.

2. Se atașează de celulele intestinale și colonice și injectează proteine care stimulează internalizarea.

3. Se răspândește la ganglionii mezenterici; *Salmonella choleraesuis și* S. *typhi* pătrund frecvent în fluxul sanguin.

4. Microorganismul este sensibil la acid; sunt necesare între 10^4 și 10^9 microorganisme pentru infecție. Factorii de risc pentru boală includ

a) utilizarea antiacidelor,

b) antibiotice anterioare (reduc competiția pentru flora normală) și

c) funcție imunitară deprimată (pacienți cu SIDA și pacienți transplantați, anemie falciformă).

5. Contractate din alimente procesate (mai frecvente în lunile de vară):

a) Produse din pui (ouă, carne nefiertă).

b) Alimente procesate contaminate (înghețată, brânză de capră nepasteurizată, pește alb, fructe și legume contaminate).

c) Țestoase de companie infectate, rozătoare, iguane, păsări.

d) Rețea de apă contaminată (*S.* ***typhi*** *).*

Cuadro 8.1. Diarrea bacteriana: patógenos causantes, epidemiología, hallazgos en heces

Microorganismo causante	Epidemiología	PMN en heces[a]	RBC	Comentarios
Salmonella	Origen en la comida, *S. typhi* con origen en el agua	2+	Poco comunes	Puede tener monocitos en heces; carne y productos lácteos contaminados
Shigella	Persona a persona	4+	3+	Mucoso, tenesmo; guarderías en Estados Unidos
Campylobacter	Origen en la comida	4+	3+	Positivo en la tinción de Gram (bacilos gramnegativos con forma de gaviota), pollo
Escherichia coli				
Enterotoxigénica	Origen en el agua	0	0	Enfermedad parecida al cólera con diarrea acuosa; países en desarrollo, diarrea de viajero
Enteroagregativa	Origen en la comida y el agua			Diarrea acuosa; países en desarrollo, diarrea del viajero
Enteropatogénica	Origen en la comida Origen en el agua, persona a persona	0	0	Niños menores de 3 años; países en desarrollo
Enterohemorrágica	Origen en la comida	±	4+ visibles	O157:H7, carne de res, vegetales, mayonesa, cidra contaminados
Enteroinvasiva	Origen en la comida	4+	3+	Poco común, países en desarrollo
Vibrio parahaemolyticus	Origen en la comida	0	0	Mariscos crudos (sushi); común en Japón
Vibrio cholerae	Origen en el agua	0	0	Países en desarrollo
Yersinia	Origen en la comida	4+	3+	Común en Europa, poco común en Estados Unidos; puede parecerse a la apendicitis
Clostridium difficile	Relacionado con antibióticos	2 a 4+	0 a 3+	Enfermedad temprana, diarrea acuosa; más adelante, colitis extensa

■ PMN = leucocitos polimorfonucleares; RBC = glóbulos rojos, 4+ = muchos PMN por hpf, 3+ número moderado por hpf, 2+ pocos PMN por hpf

Este capabilă să se reproducă și, în cele din urmă, să dezintegreze celula infectată, să evadeze în mediul extracelular și, în unele cazuri, să intre în fluxul sanguin pentru a produce bacteriemie. *S. typhi* este foarte pricepută la supraviețuirea în interiorul celulelor. Provoacă frecvent leziuni minore ale epiteliului intestinal și unele diaree; pătrunzând în principal în chisturile limfatice mezenterice și în fluxul sanguin, provocând febra enterică clasică . *S. choleraesuis* este , de asemenea, priceput la invadarea fluxului sanguin . Este cea mai frecventă cauză a bacteriemiei cu Salmonella *non* - tifoidă .

Studiile efectuate pe voluntari normali au arătat că este necesar un număr mare de bacterii (10^4 până la 10^8 microorganisme) pentru a produce o boală simptomatică . Acidul gastric ucide o mare parte *din Salmonella* înainte de a pătrunde în tractul intestinal mai habitabil , dar la pacienții cu gastrectomie sau la cei care utilizează antiacide (ca în cazul 8.1), numărul de microorganisme - necesare pentru a provoca boala este redus semnificativ . Dimensiunea critică a inoculului este , de asemenea, afectată de flora intestinală normală . Reducerea florei ca urmare a tratamentului antibiotic anterior reduce competiția pentru nutrienți (ca în cazul 8.1) și permite Salmonellei să se multiplice ușor în lumenul intestinal . Un sistem imunitar slăbit crește riscul de salmoneloză; pacienții cu SIDA, limfom și alte neoplasme prezintă un risc mai mare. Pacienții cu anemie falciformă au o incidență mai mare a bacteriemiei *cu Salmonella , care* este frecvent complicată de osteomielită.

Deoarece este necesar un număr mare de microorganisme Salmonella pentru a provoca boli, gastroenterita este aproape întotdeauna asociată cu ingerarea de alimente puternic contaminate. În cazul 8.1, sandvișul ar fi putut fi *contaminat* . Deoarece puii elimină frecvent Salmonella *prin* fecale, ouăle, produsele din ouă și puiul insuficient gătit sunt alimentele cel mai adesea asociate cu bolile. Contaminarea alimentelor procesate (exemple includ înghețata, brânza de capră nepasteurizată, chipsurile de cartofi cu paprika și peștele alb) a dus la focare mari de salmoneloză.

Fecalele umane sau animale infectate cu *Salmonella* pot contamina fructele și legumele. Țestoasele, iguanele, rozătoarele și păsările pot fi purtătoare de un număr mare de microorganisme și pot infecta oamenii , în special copiii mici .

Contaminarea rezervelor de apă cu ape uzate poate provoca, de asemenea, infecții gastrointestinale. Febra *tifoidă este* frecvent contractată din apa contaminată și ESTE mai frecventă în țările în curs de dezvoltare unde salubritatea este precară. Infecțiile *cu Salmonella sunt frecvente în lunile de vară, când* temperaturile calde permit microorganismului să se înmulțească mai rapid în alimentele contaminate.

Shigella

Bacilii *Shigella Gram-negativi* sunt nemotili și nu fermentează lactoza. Aceștia cresc ușor pe medii standard . Cele patru grupe serologice majore , de la A la D , sunt comune în diferite zone ale lumii. *Shigella dysenteriae* grupa A și *S. boydii* grupa D se găsesc rareori în Statele Unite, unde speciile cele mai frecvente sunt S. *flexneri* grupa B și *S. sonnei* grupa D.

Shigella conține o serie de proteine de suprafață care induc celulele epiteliale intestinale și celulele M să le ingereze . La fel ca *Salmonella ,* acest microorganism injectează proteine în celulele gazdă , stimulând curbarea. Spre deosebire de *Salmonella* , *Shigella fagocitată* folosește o hemolizină de suprafață pentru a degrada membrana fagozomală și a scăpa în citoplasmă. Acolo , bacteria induce asamblarea unor cozi de actină în formă de rachetă care o propulsează prin citoplasmă . Când bacteria ajunge la periferia celulei, se împinge spre exterior pentru a forma proiecții membranare pe care celulele adiacente le pot ingera, propagându-se eficient de la o celulă la alta . *Shigella* produce o shigatoxină citotoxică și induce moartea *prematură* a celulelor. Această combinație de propagare ineficientă de la o celulă la alta și distrugerea celulelor gazdă produce ulcere superficiale la nivelul mucoasei intestinale și induce un răspuns inflamator acut extins care, de obicei, împiedică *Shigella să* pătrundă în fluxul sanguin .

Shigella este relativ rezistentă la acid și poate supraviețui în sucurile gastrice ale stomacului timp de câteva ore. Această caracteristică explică de ce ingerarea a doar 200 de bacterii poate provoca boli. Microorganismul se află mai întâi în intestinul subțire. După câteva zile , este eliminat prin intestinul subțire , dar apoi invadează colonul, unde declanșează un răspuns inflamator intens , formând microabcese și ulcere mucoase .

Deoarece este necesar un inocul atât de scăzut pentru a provoca boala , epidemiologia Shigella *diferă* de cea a Salmonella . *Shigella* nu *are* gazde animale intermediare; bacteria se află doar în tractul intestinal al oamenilor. Principalul mod de transmitere este de la persoană la persoană , pe cale anală-orală .

PUNCTE CHEIE

Despre dizenteria cauzată de *Shigella*

1. Baston Gram-negativ, nu fermentează lactoza, imobil.
2. Induce curbarea celulelor gazdă; odată ajunsă în interior, pătrunde în citoplasmă.
   a) Se mișcă prin citoplasmă și se răspândește de la celulă la celulă prin polimerizarea actinei.
   b) Accelerează moartea celulară, formând plăci de celule necrotice.
   c) Induce inflamație marcată și rareori invadează fluxul sanguin.
3. Rezistența la acidul gastric înseamnă că un număr mic de microorganisme (200 de bacterii) pot provoca boli.
4. La început, crește în intestinul subțire și apoi se răspândește în colon.
5. Se transmite de la persoană la persoană. Creșele, capacele de toaletă și apa contaminată sunt vectori . Poate fi răspândit de muște. Mai rar, provine din alimente.

Focarele de boli transmise prin alimente și apă pot apărea și ca urmare a contaminării fecale (aceste incidente sunt raportate mai frecvent în țările în curs de dezvoltare , unde standardele de sănătate publică sunt slabe) . Capacele de toaletă se pot contamina puternic cu *Shigella ,* care poate fi responsabilă pentru unele cazuri din Statele Unite. Copiii din creșe au o incidență ridicată a infecției , la fel ca și persoanele instituționalizate , în special copiii cu dizabilități intelectuale . Un număr mare de cazuri de dizenterie Shigella sunt raportate în rezervațiile nativi americani din Statele Unite . În zonele tropicale , răspândirea Shigella a fost atribuită muștelor, iar epidemiile *de* shigelloză s-au raportat ca fiind corelate cu infestări masive cu muște.

C ampilobacter

Campylobacteriile sunt bastonașe gram-negative , în formă de virgulă, vizibile la microscop , care se aglomerează adesea într -un model distinct , asemănător unui pescăruș. *Campylobacteriile sunt* microaerofile și, cu excepția Campylobacter *fetus , nu* pot crește la 25°C. Condițiile ideale de creștere pentru *C. jejuni* , tulpina care provoacă cel mai frecvent diaree, sunt 42°C, 6% oxigen și 5-10% dioxid de carbon . Alte flore intestinale cresc adesea în exces pe agar MacConkey obișnuit; prin urmare, se recomandă mediul selectiv Campy-BAP (10% sânge de oaie pe agar *Brucella* conținând amfotericină B, cefalolină, vancomicină, polimixină B și trimetoprim).

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește gastroenterita cauzată *de Campylobacter*

1. *Campylobacter* este un bastonaș gram-negativ, microaerofil, în formă de virgulă.
2. Crește cel mai bine la 42°C, necesitând un mediu selectiv precum Campy-BAP sau alt mediu de creștere excesivă a florei intestinale. Doar *C. fetus* poate crește la 25°C.
3. Este internalizat de monocite și trăiește în acestea și în celulele epiteliale intestinale; induce moartea celulară , ulcerații intestinale și inflamații intense.
4. *C. fetus* este transportat de monocite în fluxul sanguin; acesta rezistă activității bactericide din sânge și produce

bacteriemie persistentă.
5. La fel ca *Salmonella , Campylobacter* este sensibil la acidul gastric și necesită un inocul ridicat (mai mult de 10^4 bacterii).
6. Epidemiologia este similară cu cea a *Salmonellei . C. jejuni* este principala cauză a diareei.

a) Supraviețuiește bine la pui datorită temperaturii corporale ridicate (30% din carcase au rezultate pozitive la test).
b) Se transportă în apă, lapte crud, oi, bovine, porci și reptile.

Ciclul de viață al *Campylobacterului* nu este la fel de bine definit ca cel al *Salmonella* și *Shigella .* Acesta poate fi ingerat de monocite, unde poate supraviețui în interiorul celulelor timp de 6 până la 7 zile . Poate apărea și endocitoza de către celulele epiteliale intestinale și celulele M. Odată *ajuns* în interiorul celulei , *Campylobacterul* induce moartea celulară și necroza țesuturilor, producând ulcerația peretelui intestinal și o inflamație acută intensă . Ca o consecință a transportului de către monocite, *Campylobacterul* poate pătrunde în *organism .*
Circulația sanguină . *C. fetus , subspecia fetus* , este foarte pricepută la provocarea de bacteriemie, care produce adesea puțină sau deloc diaree. Această rezistență a tulpinii la activitatea bactericidă a sângelui poate explica capacitatea sa de a produce bacteriemie persistentă, care duce la infecții vasculare, abcese ale țesuturilor moi și meningită.

La fel ca Salmonella *, Campylobacter* este sensibil *la* acid și, prin urmare, este necesar un număr mare de microorganisme (mai mult de 10^4) pentru a provoca o boală. Epidemiologia Campylobacter este similară cu cea a Salmonella . *C. jejuni este o* specie care provoacă în principal diaree. Această specie contaminează frecvent păsările de curte, iar rata sa ridicată de transport poate *fi* explicată parțial prin temperatura corporală ridicată a *păsărilor* , o afecțiune care NU ...
Se așteaptă să faciliteze creșterea *C. jejuni .* Acest microorganism este cultivat de 10 ori mai frecvent decât *Salmonella* (aproape 30% comparativ cu 3%) din carcasele comerciale de pui. C. *jejuni poate fi transportat* și în apă, lapte crud, ovine, bovine, porcine și reptile . Așa cum s-a observat în cazul Salmonella , *infecțiile* sunt mai frecvente în lunile de vară.

Escherichia coli

Multe tulpini de *E. coli* pot provoca boli diareice. Aceste tulpini nu se disting de obicei ușor de tulpinile nepatogene de E. *coli* care colonizează în mod normal intestinul. Sunt disponibile metode experimentale de serotipare care pot identifica antigene lipopolisaharidice specifice (antigene O) și antigene flagelare (antigene H) asociate cu caracteristici patogene specifice . Tulpinile *de E. coli care cauzează diaree* sunt în general împărțite în cinci clase principale pe baza mecanismului lor de virulență :

1. Tulpini enterotoxigene (ETEC). Aceste tulpini colonizează intestinul subțire și produc o toxină asemănătoare holerei sau o toxină termostabilă care stimulează secreția de clorură, provocând diaree apoasă. Aceste microorganisme sunt mai frecvente în țările în curs de dezvoltare și sunt contractate din apa contaminată cu ape uzate umane .
una dintre principalele cauze ale diareei călătorului.

2 tulpini enteroagregative (EaggEC). Acestea aderă la **.**
Agregate mari se atașează de mucoasa colonului uman și - produc o enterotoxină cu greutate moleculară mică care provoacă diaree apoasă. Diareea este adesea prelungită. Aceste tulpini sunt contractate prin ingerarea de apă sau alimente contaminate. *E. coli* enteroagregativă este raportată în țările în curs de dezvoltare și este o cauză semnificativă a diareei călătorului .

3. Tulpini enteropatogene (EPEC). Acestea aderă la intestin
Sunt subțiri și induc polimerizarea filamentelor de actină pentru a forma un piedestal direct sub locul de atașare al bacteriei. Acest proces este asociat cu o inflamație ușoară și provoacă de obicei diaree apoasă. Aceste tulpini sunt transmise prin alimente sau apă contaminate și prin contactul de la persoană la persoană în creșe . Această boală afectează în principal copiii sub 3 ani și este mai frecventă în țările din dezvoltare **.**

4. enterohemoragice **(EHEC) produc verotoxine sau** citotoxine de tip *Shigella* care inhibă sinteza proteinelor și provoacă moartea celulară. În anumite tulpini, toxinele deteriorează endoteliul vascular din intestin și glomeruli, ducând la colită inflamatorie hemoragică și sindrom hemolitic-uremic . Tulpina cel mai frecvent asociată cu acest sindrom este O157:H7; cu toate acestea, alte serotipuri producătoare de toxine sunt identificate cu o frecvență tot mai mare . Bovinele par a fi gazda principală , iar boala este cel mai adesea asociată cu consumul de carne de vită tocată insuficient gătită și contaminată. Mai rar, cazurile s-au dezvoltat după consumul de lapte.

PUNCTE CHEIE

Despre gastroenterita cauzată de *Escherichia coli*

1. Serotipurile identifică antigene specifice O (lipopolisaharide) și H (proteine flagelare).
2. Au fost definite cinci clase patogene:
   a) Enterotoxigen (ETEC): produce o toxină asemănătoare holerei. Se răspândește prin apa contaminată cu canalizare umană în țările în curs de dezvoltare. Provoacă diareea călătorului.
   b) Enteroagregativă (EaggEC): aderă sub formă de - agregate mari. Enterotoxina produce diaree apoasă. Provoacă diareea călătorului.
   c) Enterocolita enteropatogenă (EPEC): induce plăci care produc inflamație ușoară. Provoacă diaree apoasă, în special la copiii sub 3 ani. Apare prin transmitere de la persoană la persoană în țările în curs de dezvoltare.

d) Febra enterohemoragică (EHEC): produce verotoxine sau citotoxine similare cu cele ale *Shigella* . Aceasta deteriorează vasele de sânge. Tulpina O157:H7 provoacă sindromul hemolitic-uremic. Bovinele sunt gazdele principale . Transmiterea are loc prin carne de hamburger insuficient gătită, lapte nepasteurizat, cidru de mere contaminat și maioneză.
e) Enteroinvazivă (EIEC): Similară cu *Shigella* . Necesită un inocul mare. Observată în țările în curs de dezvoltare .

Cidru de mere, spanac, salată verde sau maioneză comercială nepasteurizate sau contaminate. Transmiterea de la persoană la persoană are loc în creșe și aziluri de bătrâni. Această infecție se găsește în principal în țările industrializate și apare de obicei în lunile de vară .

5. Tulpini enteroinvazive (EIEC). Acestea invadează celulele
celulele epiteliale ale colonului prin același mecanism utilizat de *Shigella* . Tulpinile EIEC nu produc toxine, ci provoacă colită inflamatorie imposibil de distins de cea cauzată de *Shigella* . Aceste tulpini necesită ingerarea unui inocul mare (10^8 microorganisme) pentru a provoca boala . Focarele sunt mai puțin frecvente și sunt de obicei asociate cu alimente contaminate în țările în curs de dezvoltare .

Vibrion

tulpini principale *de Vibrio* asociate cu diareea sunt *V. cholera* și *V. parahaemolyticus* . Această tijă mică , curbată, Gram-negativă are un singur flagel la un capăt, ceea ce face ca bacteria să se miște erratic la microscop. Microorganismul poate fi izolat din scaun folosind agar cu tiosulfat, citrat de bilă, zaharoză sau agar cu gelatină, telurit și taurocolat.

V. cholerae

Tulpinile de *V cholerae* pătrund în intestinul subțire atunci când gazda ingeră apă contaminată (necesitând 10^3 până la 10^6 microorganisme pentru a produce boala) sau alimente contaminate (10^2 până la 10^4 microorganisme). Neutralizarea de către acidul gastric reduce inoculul necesar pentru a produce boala. Microorganismele aderă la intestinul subțire, unde produc o toxină holerească . Această endotoxină se leagă de un receptor specific din mucoasa intestinală, care activează adenilat ciclaza, ducând la o creștere a adenozin monofosfatului ciclic (cAMP). La rândul său, nivelul crescut de cAMP promovează secreția de clorură și apă, rezultând o diaree apoasă voluminoasă.

V. cholerae este capabilă să crească și să supraviețuiască în medii acvatice (în special în estuare, unde se atașează de alge, plancton și crustacee). În perioadele în care mediul nu este favorabil creșterii, microorganismul poate intra într-o stare latentă în care nu este nevoie să fie cultivat. Bacteriile pot forma, de asemenea , o „rugosa" (un agregat de bacterii înconjurat de un biofilm protector care blochează eliminarea) .

PUNCTE CHEIE

diareea *cauzată de Vibrio cholerae*

1. *Vibrio* este un bacil Gram-negativ curbat, cu un singur flagel. Necesită un mediu de cultură special (gelatină , telurit, taurocolat).
2. Răspândirea are loc prin apa contaminată (10^3 până la 10^6 microorganisme) sau alimente (10^2 până la 10^6 microorganisme).
3. Se atașează de intestinul subțire și produce o toxină holerei. Se leagă de un receptor care crește adenozin monofosfatul ciclic și, prin urmare, promovează secreția de clorură și apă.
4. Supraviețuiește în alge, plancton și crustacee. Poate intra în stare latentă și poate forma agregate înconjurate de un biofilm (rugos).
5. Tulpini de toxină non-holerică sunt observate în Golful Mexic.
6. Tulpinile de toxină holeră se răspândesc prin apa contaminată din India, Bangladesh, Asia, Africa, Europa, America de Sud (Peru) și America Centrală. Epidemiile au loc în timpul anotimpurilor mai calde. Aceste

caracteristici permit *virusului V. cholerae* să persiste în apă și crustacee, chiar și în prezența clorului și a altor dezinfectanți.

Stridiile cultivate în lunile de vară de-a lungul coastei Golfului Statelor Unite sunt frecvent testate pozitiv pentru *V. cholerae .* Din fericire, aceste tulpini nu produc toxine holerice și provoacă doar ocazional gastroenterită. Tulpinile producătoare de holeră se găsesc de obicei în zone cu salubritate precară, unde contaminarea fecală a alimentelor și a apei este frecventă .

Acest microorganism este capabil să provoace epidemii sau pandemii de amploare; principalele epidemii au avut loc în India și Bangladesh. Epidemii au fost raportate și în Asia, Africa și Europa. În 1991, o epidemie de amploare a avut loc în Peru , iar holera a fost raportată în alte regiuni din America de Sud și Centrală . Epidemiile apar, în general, în anotimpurile mai calde ale anului .

V. parahaemolyticus

Tulpina *V. parahaemolyticus* este halofilă („iubitoare de sare") și crește în estuare și medii marine, atașându-se de plancton și crustacee. Se cunosc puține lucruri despre patogeneza sa, cu excepția corelației strânse dintre hemoliză și capacitatea de a provoca boli. Tulpinile non -hemolitice sunt aproape întotdeauna avirulente.

Vibrio parahaemolyticus produce o enterotoxină și provoacă inflamație intestinală moderată , rezultând diaree ușoară până la moderată. Scoicile și stridiile care filtrează volume mari de apă sunt puternic contaminate cu *V. parahaemolyticus* , iar consumul de crustacee crude sau insuficient gătite este principala cauză a bolilor umane. Alte forme de crustacee insuficient gătite pot cultiva un număr mic de Vibrio , *iar* tradiția de a consuma fructe de mare nefierte (sushi) explică incidența ridicată a diareei cauzate de *V. parahaemolyticus* în Japonia . Popularitatea tot mai mare a sushi-ului în Statele Unite poate crește incidența unor astfel de boli.

PUNCTE CHEIE

Despre gastroenterita cauzată de *Yersinia*

PUNTOS CLAVE

Sobre la diarrea por *Vibrio parahaemolyticus*

1. Crece en agua salada y se concentra en los mariscos.
2. Las cepas no hemolíticas no son patogénicas.
3. Produce una enterotoxina que provoca una inflamación moderada y diarrea acuosa.
4. Muy común en Japón, se contrae a partir del sushi.
5. Tal vez aumente la incidencia en Estados Unidos conforme el sushi se hace más popular.

1. Bacil gram-negativ aerob; necesită un inocul mare (10^{9} microorganisme).
2. Infectează ileonul terminal, iar inflamația nodului mezenteric seamănă cu apendicita.
3. Comun în nordul Europei, America de Sud, Africa și Asia; mai puțin frecvent în Statele Unite.
4. Se transmite din carne și produse lactate contaminate; crește la 4°C.
5. Mai frecvent la copii; mai frecvent în lunile de iarnă.

Yersinia

Yersinia enterocolitica este un bacil Gram- *negativ care crește aerob* pe medii standard . Un număr mare de microorganisme trebuie ingerate pentru a provoca boala (10^{9} microorganisme). Microorganismul invadează în principal mucoasa ileonului terminal, provocând o mărire dureroasă a ganglionilor limfatici mezenterici . Din cauza durerii abdominale din partea dreaptă, enterocolita cauzată *de Yersinia* poate fi confundată cu apendicita.

Infecția cu Yersinia nu este frecventă în Statele Unite ; *este* raportată mai frecvent în Europa de Nord, America de Sud , Africa și Asia. Această boală apare de obicei la copii . *Y. enterocolitica este, în general* , contractată din produse din carne contaminate și, deoarece această bacterie poate crește la 4°C, carnea refrigerată este deosebit de îngrijorătoare . Contaminarea laptelui pasteurizat a fost legată de numeroase focare în Statele Unite . Spre deosebire de alte forme de diaree bacteriană, care ating vârful în lunile de vară, aproape toate cazurile de *Y. enterocolitica* apar în lunile de iarnă .

MANIFESTĂRILE CLINICE rezultă din creșterea secreției de fluide în intestin . Diareea apoasă este cea mai frecventă în infecțiile cu ETEC, EPEC, EAGGEC și *Vibrio .* Alți pacienți au scaune purulente și mucoase. Această ultimă formă de diaree este cea mai frecventă în dizenteria cu Shigella , reflectând *răspunsul inflamator acut* exuberant al intestinului. Scaunele pot fi sângeroase ca urmare a ulcerației intestinale *și a necrozei țesuturilor. Scaunele sângeroase sunt cele mai frecvente în cazul Shigella , Campylobacter, EHEC și* EIEC . *Sângele* vizibil *în* scaun

Gastroenteritis

Una diarrea aguda se defi ne como una diarrea que dura menos de 14 días, enfatizando la naturaleza autolimitante de las infecciones. Excepto por ciertas cepas de *E. coli* y *Vibrio,* casi todos los casos de diarrea bacteriana se presentan con enterocolitis. Como se ilustró en el caso 8.1 el período de incubación después de la ingesta de comide contaminada con *Salmonella* suele ser de 8 a 24 horas *(Shigella:* 36 a 72 horas; EHEC: 4 días).

La enterocolitis se caracteriza por diarrea y dolor abdominal. Las heces pueden ser frecuentes pero pequeñas c (como en el Caso 8.1) la diarrea puede ser voluminosa. En algunos pacientes, las heces pueden también ser acuosas

este foarte proeminent în EHEC , determinând frecvent pacientul să solicite asistență medicală . La pacienții cu afectare semnificativă a colonului , tenesmusul și durerea pronunțată la încercarea de a defeca sunt plângeri frecvente .

examenul fizic , un procent semnificativ dintre pacienți prezintă febră, de obicei între 38 și 39°C. Cu toate acestea, pacienții cu EHEC sunt frecvent afebrili. Examinarea abdominală relevă zgomote intestinale hiperactive, reflectând creșterea peristaltismului . Sensibilitatea difuză la palpare este tipică și nu este de obicei însoțită de sensibilitate de gardă sau de rebound. Cu toate acestea, în unele cazuri, poate fi prezentă sensibilitate acută de rebound, sugerând un diagnostic de apendicită acută sau colecistită. Numărul de leucocite periferice este de obicei normal, dar unii pacienți dezvoltă leucocitoză moderată. Pierderea de lichide poate fi profundă , ducând la hipotensiune arterială și anomalii electrolitice . Hemoculturile pozitive pot însoți enterocolita cu Salmonella , dar *sunt* mai puțin frecvente în infecțiile cu *Shigella* sau *C. jejuni .*

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tabloul clinic al diareei bacteriene

1. Perioadele de incubație sunt de 8 până la 24 de ore pentru *Salmonella ,* 36 până la 72 de ore pentru *Shigella* și 4 zile pentru EHEC.
2. Diareea variază în volum și consistență:
   a) Apoasă cu acțiuni enteropatogene, enterotoxigene, enteroagregative și cu *Vibrio.*
   b) Mucoasă cu *Shigella*
   c) Sanguinolente cu *Shigella, Campylobacter ,* enterohemoragice și enteroinvazive.
3. Durere abdominală asociată cu zgomote intestinale hiperactive și sensibilitate difuză; în unele cazuri, durerea acută poate semăna cu apendicita sau colecistita .
4. Când colonul este afectat, se observă tenesmus și durere la defecare, mai frecvente în cazul *Shigella* .

PUNCTE CHEIE

Despre febra enterică

1. Cauzată de *Salmonella typhi, S. paratyphi, Campy - lobacterfetus* și *Yersinia enterocolitica.*
2. Perioada de incubație este de 8 până la 14 zile, mai lungă cu un inocul mai mic.
3. Sindrom asemănător gripei: dureri de cap, dureri musculare, stare generală de rău, letargie, tuse seacă.
4. Disconfort abdominal ușor care se agravează, cu constipație minimă sau diaree cu sânge.
5. Evoluează spre febră mare (40°C) și puls lent, șoc septic și perforație intestinală.
6. Pielea prezintă pete roz („pete roz").
7. Anemie normocromă, normocitară; leucopenie.
8. Hemoculturi pozitive la 90% dintre pacienți în prima săptămână.

Febra enterică : Febra tifoidă este cel mai frecvent asociată cu *S. typhi și S. paratyphi .* Perioada de incubație este de obicei de 8 până la 14 zile , fiind mai lungă cu un inocul mai mic . Febra este prima manifestare , iar boala seamănă adesea cu o afecțiune asemănătoare gripei, caracterizată printr-o cefalee frontală persistentă, dureri generalizate, stare generală de rău, anorexie și letargie. Un procent mare de pacienți au și tuse seacă. Majoritatea pacienților se plâng de disconfort abdominal ușor și constipație, care sunt frecvent urmate de diaree cu sânge în a doua săptămână de boală. De asemenea, în a doua săptămână, febra crește la 40 ° C , iar pacientul se îmbolnăvește adesea grav. Durerea și distensia abdominală se agravează , iar starea mentală se deteriorează. Până în a treia săptămână, în absența tratamentului cu antibiotice , un procent semnificativ de pacienți se recuperează, dar 10% mor din cauza șocului septic sau a perforației intestinale .

La examenul fizic , pulsul poate fi slab în ciuda febrei mari (disociere temperatură-puls). Abdomenul este de obicei marcat destins și sensibil în stadiile ulterioare ale bolii, iar splenomegalia se observă la un procent semnificativ de pacienți. Până în a doua și a treia săptămână, se dezvoltă leziuni maculopapulare roz mici (2 până la 5 mm) , care devin albe sub presiune , în regiunile abdominale superioare și toracice la 80 % dintre pacienți. Petele roz persistă de obicei timp de 2 până la 4 zile . Anemia normocitară normocromă și Leucopenia periferică moderată (număr de leucocite în intervalul 2.500/mm³) este frecventă. Unii pacienți pot prezenta o ușoară creștere a numărului de leucocite periferice, prezentă la 90% dintre pacienți în prima săptămână și la 50% în a doua săptămână. Hemoculturile rămân pozitive timp de câteva săptămâni. C. *fetus și* Y. *enterocolitica* pot produce un sindrom care este clinic imposibil de distins de febra tifoidă.

DIAGNOSTIC

trebuie efectuată examinarea directă a scaunului cu albastru de metilen pentru a evalua răspunsul celular. Prezența PMN-urilor în frotiul de scaun sugerează puternic enterocolita bacteriană acută, dar același rezultat poate fi observat și în dizenteria amibiană și colita pseudomembranoasă asociată cu antibiotice . Un răspuns PMN abundent se observă în infecțiile cu *Shigella , Campylobacter și* EIEC (Tabelul 8.1). Cazurile de enterocolită cu *Salmonella* tind să aibă un răspuns PMN mai puțin viguros în scaun, iar pacienții cu *S. typhi* pot prezenta un număr crescut de monocite fecale .

Sensibilitatea frotiului cu leucocite fecale variază în funcție de laboratorul clinic . Lactoferina fecală (se leagă de Testul pentru proteinele care leagă fierul (IBP) pe PMN este un test mai sensibil și mai specific (90 până la 100%) pentru

diferențierea enterocolitei bacteriene acute de gastroenterita virală, dar nu este ușor disponibil. Se poate efectua și coloratia Gram, iar apariția formelor Gram - negative , asemănătoare pescărușilor , sugerează puternic prezența *Campylobacter* . Cultura *bacteriană* este pozitivă în aproape toate cazurile .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul diareei bacteriene

1. Examinarea directă a fecalelor folosind coloratia cu albastru de metilen evaluează răspunsul leucocitelor polimorfonucleare (PMN).

a) PMN-uri abundente se observă în infecțiile *cu Shigella , Campylobacter și Escherichia coli* enteroinvazive .

b) Infecțiile *cu Salmonella* produc PMN-uri moderate; în cazul *S. typhi ,* se pot observa monocite.

c) PMN-urile sunt observate și în dizenteria amibiană și în diareea asociată cu toxina *Clostridium difficile* .

2. O coloratie Gram care prezintă forme Gram-negative, în formă de pescăruș, indică o infecție *cu Campylobacter* .

3. Cultura scaunului utilizând atât un mediu standard, cât și un mediu selectiv *pentru Campylobacter* .

4. Tulpinile *de E. coli* pot fi identificate prin teste de aglutinare pe lamă folosind antiseruri specifice anti-O.

5% din cazurile de diaree acută. Prin urmare , culturile trebuie obținute numai de la pacienții cu boli severe pentru care se are în vedere spitalizarea , de la pacienții cu diaree cu sânge sau în cazurile în care se suspectează o epidemie. C

ultura trebuie plantată imediat.

Probele de scaun trebuie preparate în mediul adecvat pentru a maximiza sensibilitatea . *În cazul Campylobacter* , trebuie utilizat un *mediu selectiv* special și condiții microaerofile (vezi secțiunea anterioară despre acest agent patogen specific) . Tulpinile patogene de *E. coli* nu pot fi ușor identificate prin cultură; sunt necesare metode imunologice și de biologie moleculară . Aglutinarea pe lamă folosind un antiser specific împotriva antigenelor O a fost efectuată în multe epidemii. În scopuri de cercetare , sunt disponibile și cărți despre reacția în lanț a polimerazei (PCR) și investigații privind hibridizarea ADN-ului .

TRATAMENT ȘI REZULTAT

Aproape toate cazurile de enterocolită bacteriană sunt autolimitative și durează de obicei 3 până la 7 zile . Este posibil să nu necesite terapie cu antibiotice (Tabelul 8.2). Înlocuirea fluidelor și electroliților este de obicei cea mai importantă măsură de susținere . Agenții care încetinesc peristaltismul sunt contraindicați la pacienții cu enterocolită bacteriană care au febră sau scaune cu sânge. Aceste medicamente pot prelungi febra, crescând riscul de bacteriemie, care poate duce la megacolon toxic și poate prelungi eliminarea fecală a agentului patogen . Atelele intestinale pot, de asemenea, exacerba sindromul hemolitic- uremic . Terapia antibiotică pentru enterocolita cauzată de

Salmonella își poate prelungi transportul în fecale și nu s-a demonstrat că reduce durata gastroenteritei . Antibioticele sunt contraindicate în special la pacienții cu EHEC , deoarece pot exacerba sindromul hemolitic uremic .

Pacienții cu febră tifoidă trebuie să primească tratament antibiotic imediat. Cloramfenicolul a fost tratamentul de electie până de curând, dar cu acest regim apar recăderi , iar un număr tot mai mare de infecții cu S. *typh* au devenit rezistente la cloramfenicol. Se recomandă o fluorochinolonă (ciprofloxacină, levofloxacină) sau o cefalosporină de generația a treia (ceftriaxonă) ca scheme de tratament de primă linie .

Pentru a evita potențialele complicații legate de bacteriemie, salmonella non-tifoidă trebuie tratată și cu antibiotice atunci când această boală se dezvoltă la nou-născuți, persoane cu vârsta peste 50 de ani , pacienți imunocompromiși și pacienți cu proteze valvulare sau grefe vasculare. Terapia cu antibiotice trebuie continuată doar timp de 48 până la 72 de ore sau până când pacientul nu mai are febră. În general, se recomandă un tratament cu antibiotice .

uorochinolonă , amoxicilină sau trimetoprim administrate pe cale orală

sulfametoxazol.

de la persoană __ la persoană și pentru a scurta evoluția șigelozei, se administrează de obicei trimetoprim .

Tabelul 8.2. Tratamentul antibiotic al diareei bacteriene acute

Cauză	Tratament	Durată	Comentarii
	Salmonella		
Nu tifoidă	Ciprofloxacină 500 mg PO la fiecare 12 ore SAU levofloxacină 400 mg administrată oral la fiecare 24 de ore	5 până la 7 zile	Tratamentul prelungește starea de purtător; evitați-l în aproape toate cazurile; pentru excepții, consultați textul.
Febră tifoidă	Ciprofloxacină 500 mg administrată oral la fiecare 12 ore SAU ceftriaxonă 2 g intravenos la fiecare 24 de ore Copii:	10 până la 14 zile	Amânarea terapiei crește riscul de deces; cloramfenicolul nu mai este utilizat în Statele Unite.
	Shigella		
	Ciprofloxacină 500 mg administrată oral la fiecare 12 ore SAU levofloxacină 400 mg administrată oral la fiecare 24 de ore SAU	3 zile	Sterilizează fecalele și reduce cazurile secundare
	Tabăra Ylobac t er Jejuni		
	Azitromicină 500 g PO la fiecare 24 de ore SAU ciprofloxacină 500 mg administrată oral la	3 zile	Tratamentul de 4 zile scurtează durata tratamentului; rezistența la fluorochinolone este în creștere.
	Escherichia coli		
Enterotoxigenic Enteroagregativ Enteropatogen Enteroinvaziv	Ciprofloxacină 500 mg administrată oral la fiecare 12 ore SAU levofloxacină 400 mg administrată oral la	3 zile	Scurtează cursul bolii
Enterohemoragic	Nu există tratament		De asemenea, evitați medicamentele antimobilitate; ambele cresc eliberarea de toxine și agravează sindromul hemolitic uremic; oferiți doar îngrijiri de susținere.
	Vibrion		
	Nu există tratament		Antibioticele nu scurtează evoluția bolii
	Vibrio cholerae		
	Ciprofloxacină 1 g PO Alternativă (adulți): doxiciclină 300 mg PO	1 doză 1 doză	Reduceți volumul diareei; hidratarea este cel mai important lucru
	Yersinia enterocolitica		
	Doxiciclină 100 mg intravenos la fiecare 12 ore ÎN CONTINUARE gentamicină 5 mg/kg intravenos la fiecare 24 de ore	3 până la 7 zile	Tratați doar bolile foarte grave; eficacitatea antibioticelor nu a fost dovedită
	Clostridium difficile e		
	Metronidazol 500 mg PO la fiecare 8 ore Alternativă: Nitazoxanidă 500 mg PO la fiecare 12 ore. De preferință pentru colita severă: vancomicină 125 până la 500 mg PO la	10 zile	Întrerupeți toate celelalte antibiotice, - dacă este posibil; nitazoxanida poate fi utilă în cazurile refractare la metronidazol.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul diareei bacteriene

1. Aceste boli sunt autolimitative și rareori necesită tratament cu antibiotice.
2. Înlocuirea fluidelor și electroliților este cel mai important lucru.
3. Evitați agenții care încetinesc peristaltismul, care cresc riscul de bacteriemie și prelungesc febra și starea de purtător.
4. Tratamentul antibiotic al gastroenteritei *cu Salmonella* prelungește starea de purtător. Cu toate acestea , pentru a evita complicațiile legate de bacteriemie, utilizați ciprofloxacină, amoxicilină sau trimetoprim-sulfametoxazol pentru a trata.
   a) nou-născuți,
   b) persoane cu vârsta peste 50 de ani și
   c) pacienți cu deficiențe imune sau cei cu proteze valvulare sau grefe vasculare sintetice.
5. Tratați febra enterică ca o urgență cu ciprofloxacină sau ceftriaxonă.
6. Trimetoprim-sulfametoxazol sau ciprofloxacina reduc transmiterea de la persoană la persoană a infecției cu *Shigella* .
7. Eritromicina, azitromicina sau ciprofloxacina scurtează starea de purtător al *infecției cu Campylobacter jejuni.*
8. *Yersinia* nu este de obicei tratată; în cazuri severe, se utilizează trimetoprim-sulfametoxazol, ciprofloxacină, ceftriaxonă.
9. *Vibrio parahaemolyticus* nu este de obicei tratat.
10. Ciprofloxacina administrată timp de 3 până la 5 zile scurtează evoluția diareei călătorului.

tratamentul cu antibiotice al diareei cauzate de *C. jejuni nu a demonstrat că* scurtează evoluția bolii, s- a demonstrat că acesta scurtează starea de purtător. Câteva antibiotice utile includ eritromicina , azitromicina sau ciprofloxacina. Recent , au fost raportate tulpini rezistente la ciprofloxacină .

Y. enterocolitica nu este de obicei tratată ; cu toate acestea, în cazuri severe, se poate administra trimetoprim-sulfametoxazol , o fluorochinolonă sau o cefalosporină de generația a treia .

În general , V. *parahaemolyticus* nu necesită tratament. Cursul diareei călătorului poate fi scurtat de la 3 la 5 zile la 1,5 zile printr -o cură scurtă de ciprofloxacină.

PUNCTE CHEIE

Despre prevenirea diareei bacteriene

1. Investigarea surselor de poluare este o măsură preventivă eficientă din punct de vedere al costurilor.
2. Transportul fecal după infecția *cu Salmonella* poate continua pentru o perioadă extinsă.
   a) Starea de purtător poate fi adesea eradicată prin terapie prelungită (4 până la 6 săptămâni) cu amoxicilină sau ciprofloxacină.
   b) În general, starea de purtător nu poate fi eliminată la pacienții cu calculi biliari.

PREVENIREA

Măsurile de sănătate publică sunt cea mai eficientă și rentabilă modalitate de a reduce aceste boli . Prin înțelegerea epidemiologiei fiecărui agent patogen , un cercetător în sănătate publică poate urmări sursa ... contaminarea bacteriană și prevenirea unor cazuri suplimentare.

După o boală simptomatică , eliminarea fecală de Salmonella *poate* continua pentru o perioadă extinsă , în special dacă pacientul a primit antibiotice . Această eliminare prezintă un potențial pericol pentru sănătatea persoanelor care manipulează alimente. Starea de purtător poate fi de obicei eradicată prin terapie prelungită cu amoxicilină (doză standard timp de 4 până la 6 săptămâni) sau cu o fluorochinolonă (ciprofloxacină: doză standard timp de 4 până la 6 săptămâni). La pacienții cu calculi biliari, starea de purtător adesea nu poate fi eliminată .

Pentru persoanele care vizitează zone endemice pentru diareea călătorului , administrarea orală de 200 mg de derivat neabsorbabil de rifamicină, o dată sau de două ori pe zi , servește ca efect protector .

Diaree asociată cu antibioticele

GRAVITATE POSIBILĂ

C. difficile *nediagnosticată poate evolua spre colită severă care poate necesita colectomie sau poate duce la perforație intestinală și* **deces** .

Diareea asociată cu antibioticele se dezvoltă la până la 30% dintre pacienții spitalizați. Antibioticele sistemice reduc flora intestinală normală și interferează cu descompunerea bacteriană a carbohidraților. Concentrațiile crescute de carbohidrați nedigerați cresc încărcătura osmotică intraluminală , împiedicând reabsorbția apei .

Reducerile induse de antibiotice ale florei intestinale normale permit , de asemenea, creșterea excesivă a bacteriilor rezistente. *Staphylococcus aureus și* speciile *de Candida* au fost sugerate ca posibile cauze ale acestei diaree, dar studiile ulterioare nu au reușit să dezvăluie o relație clară. S-a demonstrat că creșterea excesivă a Klebsiella *oxytoca este asociată* cu colita hemoragică , iar o citotoxină a fost identificată în scaun, indicând faptul că acest microorganism este responsabil pentru unele cazuri de diaree asociată cu antibiotice ; cu toate acestea, cel mai frecvent agent cauzal este C. *diffícile* . Acest agent patogen este implicat la 20 până la 30% dintre pacienții cu diaree asociată cu antibiotice și la 50 până la 75% dintre cei care dezvoltă colită asociată cu antibiotice .

MICROBIOLOGIE , PATOGENEZĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

C. difficile este o bacterie Gram-pozitivă, formatoare de spori, anaerobă obligatorie, în formă de bastonaș. Numele microorganismului reflectă dificultatea izolării agentului patogen într-un mediu obișnuit. Un agar ciclocloserină - cefoxitină-fructoză pe bază de gălbenuș de ou permite selectarea acestui microorganism din flora fecală totală.

Când flora intestinală este expusă la antibiotice cu spectru larg, C. *difficile crește excesiv* și eliberează două exotoxine cu greutate moleculară mare, toxinele A și B , care se leagă de celulele DIN peretele intestinal și le distrug .

PUNCTE CHEIE

Despre microbiologia, patogeneza și epidemiologia infecției cu *Clostridium difficile*

Adenozin difosfat riboziltransferaza specifică pentru până **la** două treimi din izolatele de *C. difficile poate fi asociată cu* o boală mai severă . Expunerea celulelor tisulare cultivate , filtrate din fecale infectate cu *C. difficile* , a dus la modificări citopatice dramatice , inclusiv rotunjirea și desprinderea celulelor . Moartea celulelor colonului are ca rezultat formarea de ulcere superficiale , un răspuns inflamator acut .

Inflamația exuberantă și formarea de pseudomembrane sunt vizibile prin [XXIX]colonoscopie. Leziunile timpurii sunt superficiale, dar pe măsură ce boala progresează și nivelurile de toxine cresc, inflamația se poate răspândi pe întreaga grosime a intestinului.

Această boală se dezvoltă la 10% dintre pacienții spitalizați mai mult de 2 zile . Diareea *cauzată de C. difficile* este rar întâlnită la pacienții ambulatori. Incidența bolii este mai mare la pacienții vârstnici și la cei cu boli preexistente grave sau care au suferit intervenții chirurgicale gastrointestinale . O incidență crescută a fost, de asemenea, asociată cu antibiotice cu spectru larg (clindamicina, ampicilina, amoxicilina și cefalosporinele sunt asociate cu o incidență mai mare), chimioterapia anticancerigenă (metotrexat, 5-fluorouracil, doxorubicină, ciclofosfamidă), clisme intestinale sau stimulante, alimentația enterală și apropierea de un alt pacient cu diaree cauzată de *C. difficile* . Această infecție este transmisă de la pacient la pacient prin intermediul personalului spitalului . Sporii pot fi purtați mai departe.

Se transmite ușor prin mâini, îmbrăcăminte și stetoscoape. Au fost raportate numeroase focare în spitale, iar aceste focare apar mai frecvent în secțiile unde se administrează în mod obișnuit clindamicină.

MANIFESTĂRI CLINICE

C. difficile provoacă o gamă largă de manifestări ale bolii, de la o stare de purtător asimptomatic până la colită fulminantă. Severitatea acestor simptome nu pare a fi legată de cantitatea de toxină eliberată în fecale, dar poate fi legată de numărul de receptori de toxine din intestinul gazdei . Titrurile ridicate de imunoglobulină G (IgG) îndreptate împotriva toxinei A par a fi protectoare și sunt frecvent ridicate la purtătorul asimptomatic . Cea mai frecventă formă de boală asimptomatică este diareea fără colită .

Diareea începe de obicei la 5 până la 10 zile după începerea tratamentului cu antibiotice . Cu toate acestea , diareea se poate dezvolta...

Până la 10 săptămâni după finalizarea terapiei cu antibiotice . Diareea este de obicei apoasă, constând în 5 până la 15 scaune zilnic. Durerea colică, bilaterală în cadranul inferior care scade după scaun , febră ușoară și leucocitoza periferică ușoară sunt caracteristici comune . Colita pseudomembranoasă se prezintă cu aceleași simptome și constatări, cu excepția faptului că pseudomembranele se observă la colonoscopie și o îngroșare marcată a peretelui colonului la tomografia computerizată (

XXIX Anaerobe obligatorii, Gram-pozitive, în formă de bastonaș, formatoare de spori .

2. Produce două citotoxine, toxina A și toxina B, care se atașează de celulele gazdă și le distrug.

3. Necroza peretelui intestinal duce la inflamație acută.

4. O boală a pacienților spitalizați. Factorii de risc includ
   a) Administrarea unui antibiotic cu spectru larg (reduce flora normală concurentă; clindamicina este asociată cu cea mai mare incidență, urmată de ampicilină/amoxicilină și cefalosporine).
   b) chimioterapie pentru cancer.
   c) edem intestinal sau stimulente, alimentație enterală.
   d) boală subiacentă la pacienții vârstnici sau intervenții chirurgicale gastrointestinale recente.

5. Răspândirea de la pacient la pacient de către personalul spitalului prin sporii care sunt purtați pe mâini, îmbrăcăminte sau echipamente.

CT) .

PUNCTE CHEIE

diareei cauzate de Clostridium *difficile*

1. Simptomele nu se corelează cu nivelul producției de toxine.
2. Boală ușoară până la moderată:
   a) Diareea apoasă și crampele abdominale sunt simptome tipice.
   b) Febra ușoară și leucocitoza ușoară sunt frecvente.
   c) Pacienții cu colită au aceleași simptome , dar pseudomembranele nu se observă la colonoscopie.
3. Boala gravă are o rată ridicată de mortalitate:
   a) Sunt posibile diareea sau constipația.
   b) Durere și sensibilitate abdominală difuză; semnele de peritonită indică o perforație iminentă.
   c) Tomografia computerizată poate releva un megacolon toxic: dilatație intestinală mai mare de 7 cm, niveluri hidroaerogene, îngroșarea peretelui intestinal și amprentare digitală (poate semăna cu un intestin ischemic).
   d) Leucocitoză marcată (25.000 până la 35.000/mm3); acidoza lactică indică o perforație iminentă.
   e) Rată ridicată a mortalității.

Figura 8.1. Radiografie abdominală care prezintă o amprentă proeminentă observată în colita cauzată *de Clostridium difficile* . Săgețile indică pliurile îngroșate ale intestinului gros, indicând un edem intestinal marcat. Imagine oferită de Pat Abbitt, Facultatea de Medicină a Universității din Florida.

forme de diaree indusă de *C. difficile* pot fi dificil de diferențiat clinic de forma mai frecventă de diaree asociată cu antibiotice , diareea osmotică . Absența febrei sau a leucocitozei, absența PMN-urilor în scaun și ameliorarea odată cu reducerea aportului oral sugerează diareea osmotică .

Colita fulminantă se dezvoltă la 2 până la 3% dintre pacienții - infectați cu *C. difficile* . Această boală este asociată cu morbiditate severă și mortalitate ridicată. Diareea este de obicei prezentă ; cu toate acestea, unii pacienți dezvoltă constipație . Durerea abdominală este de obicei difuză și ascuțită și poate fi asociată cu scăderea sunetelor intestinale, distensie abdominală și un reflex de alertă. Se pot dezvolta semne de peritonită ȘI acestea indică adesea perforație intestinală. Megacolonul toxic (anse intestinale dilatate la mai mult de 7 cm) este o complicație de temut. Afectarea completă a peretelui intestinal duce la distensie intestinală și niveluri vizibile de apă și apă la CT abdominal sau radiografie . Se observă frecvent o amprentă digitală , reflectând edemul submucosal, care poate semăna cu ischemia intestinală (Figura 8.1). Sigmoidoscopia trebuie efectuată cu precauție în aceste condiții din cauza riscului ridicat de perforație . O creștere marcată a numărului de leucocite periferice (25.000 până la 35.000/mm³) este frecventă .

Dezvoltarea acidozei lactice indică de obicei o perforație intestinală iminentă și o leziune intestinală ireversibilă care necesită intervenție chirurgicală imediată .

DIAGNOSTIC

Frotiul de materii fecale arată PMN-uri în jumătate din cazuri și poate fi hemopozitiv. Nu se recomandă cultura de materii fecale.

Acest lucru este problematic pentru *C. difficile,* deoarece izolarea acestui microorganism este dificilă și costisitoare și deoarece cultura produce multe rezultate fals pozitive. Prin urmare, laboratoarele de diagnostic s-au concentrat pe detectarea toxinelor .

Testul original de citotoxicitate rămâne testul definitiv. Filtratul fecal acoperă fibroblastele . Dacă toxina este prezentă , celulele se rotunjesc și în cele din urmă se desprind de monostrat. Specificitatea este confirmată dacă aceste efecte sunt blocate prin preincubarea filtratului cu un anticorp neutralizant al toxinelor. Testul este sensibil (94 până la 100%) și specific (99%) atunci când este efectuat de personal cu experiență, dar este costisitor și necesită 2 până la 3 zile pentru a fi efectuat.

Kitul ELISA (testul imunosorbent legat de enzime) care detectează toxinele A și B este în prezent preferat ca test de screening inițial . Este rapid și mai puțin costisitor și are o specificitate comparabilă, dar o sensibilitate mai mică (70 până la 90%). Multe teste detectează doar toxina A și nu reușesc să

detecteze un procent mic de tulpini *de C. coli* . Dacă se suspectează cu tărie acest diagnostic , un test ELISA negativ trebuie confirmat printr-un test citotoxic .

este, în general, necesară, deoarece pacienții cu rezultate pozitive au aproape întotdeauna un test de toxină pozitiv. Endoscopia poate fi efectuată cu precauție la pacienții care necesită diagnostic imediat , care nu pot produce scaun sau la care se iau în considerare și alte afecțiuni colonice . Un procent semnificativ de pacienți au rezultate negative; cu toate acestea, prezența pseudomembranelor este considerată diagnostică .

TRATAMENT , REZULTAT ȘI P REVENȚIE

Ori de câte ori este posibil, primul pas ar trebui să fie întreruperea tratamentului cu antibioticul (antibioticele) cauzator (e) . În multe cazuri, pacienții se recuperează complet fără intervenții ulterioare . Această abordare este preferată atunci când simptomele sunt ușoare, deoarece permite recolonizarea intestinului cu o floră normală competentă și previne recidiva . În schimb, administrarea de metronidazol sau vancomicină este asociată cu o rată de recidivă de 10 până la 25%.

Ca și în cazul altor forme de diaree, este necesară înlocuirea fluidelor și electroliților . Diareea are rolul de a proteja mucoasele prin eliminarea toxinelor *C. difficile ;* prin urmare, agenții antiperistaltici trebuie evitați . Utilizarea unor astfel de Acești agenți cresc riscul de colită extinsă și megacolon toxic . Dacă aceste măsuri sunt ineficiente sau impracticabile , trebuie inițiată o terapie specifică cu metronidazol oral (250 mg de patru ori pe zi, timp de 10 zile) . Pacienții asimptomatici colonizați cu *C. difficile* nu trebuie tratați. Boala recurentă este frecventă ca urmare a sporilor reziduali din scaun, care nu sunt distruși de antibiotice . Recidivele pentru prima dată trebuie tratate cu același regim utilizat pentru tratarea episodului inițial. Vancomicina orală trebuie evitată ori de câte ori este posibil, din cauza unui risc crescut de selectare a enterococilor rezistenți la vancomicină. Aproape toate tulpinile de *C. difficile* sunt distruse de metronidazol și ating ușor niveluri bactericide în intestinele pacienților simptomatici . Au fost raportate rate de vindecare de 95% cu utilizarea acestui agent. Studii observaționale recente sugerează o tendință către rate de vindecare mai mici și rate de recidivă mai mari .

Vancomicina orală (125 mg de patru ori pe zi, timp de 10 zile) trebuie rezervată pacienților cu boală severă . Vancomicina nu este absorbită de intestin , iar nivelurile de vancomicină ating concentrații de 1.000 până la 3.000 de ori mai mari decât concentrația minimă inhibitorie pentru C. difficile . *Spre deosebire de* nivelurile *de metronidazol* , care scad în fecale pe măsură ce integritatea mucoasei intestinale se îmbunătățește, nivelurile de vancomicină rămân ridicate pe tot parcursul bolii. Ratele de răspuns și ratele de recidivă pentru vancomicina orală sunt comparabile cu cele pentru metronidazolul oral. La pacienții care nu pot lua medicamente orale ,

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și prevenirea diareei cauzate de *Clostridium difficile*

1. Diagnostic:
- a) În 50% din cazuri, PMN-urile se găsesc în frotiul fecal.
- b) Testul preferat este testul imunosorbent legat de enzime pentru toxinele A și B. Multe teste detectează doar toxina A și pot rata *C. difficile* , care produce doar toxina B.
- c) Testul de citotoxicitate rămâne testul definitiv, dar este costisitor și durează câteva zile.
- d) Endoscopia nu este, în general, necesară și există riscul de perforație.

2. Tratament:
- a) Medicamentul trebuie administrat pe cale orală. minte (cu excepția metronidazolului).
- b) Metronidazolul este tratamentul de elecție; metronidazolul intravenos este, de asemenea, eficient, fiind excretat prin bilă.
- c) Vancomicina se utilizează doar în cazuri severe de boală, din cauza riscului de suprainfecție cu enterococi rezistenți la vancomicină.
- d) Nitazoxanida este comparabilă cu metronidazolul în experimentele inițiale.
- e) Tolevamerul leagă toxinele A și B, dar nu modifică flora intestinală.
- f) Boala severă poate necesita îndepărtarea intestinului; mortalitatea este de 30 până la 50%.
- g) Recidiva este frecventă din cauza sporilor reziduali . Retratamentul cu metronidazol.

3. Prevenirea:
- a) Răspândit prin intermediul personalului spitalului; spălarea mâinilor este esențială.
- b) Utilizarea limitată a clindamicinei poate reduce rata de atac.

Se va administra metronidazol intravenos (500 mg la fiecare 8 ore). Metronidazolul intravenos se excretă pe cale biliară și atinge niveluri terapeutice în materiile fecale. Vancomicina intravenoasă nu atinge concentrații intraluminale intestinale și nu este recomandată.

Două medicamente noi au devenit recent disponibile . Nitazoxanida orală, 500 mg de două ori pe zi, timp de 7 până la 10 zile , prezintă rate de răspuns comparabile cu cele ale metronidazolului. Tolevamerul , un polimer anionic cu greutate moleculară mare , se leagă de toxinele A și B ale *C. difficile* fără a altera restul florei gastrointestinale . În boala ușoară până la moderată, o doză de 2 g administrată oral la fiecare 8 ore prezintă rate de răspuns comparabile cu cele ale vancomicinei orale și cu o tendință spre rate de recidivă mai mici. Tolevamerul se leagă, de asemenea, de potasiu și poate provoca hipokaliemie.

mai temute complicații ale colitei pseudomembranoase sunt

megacolonul toxic și perforația intestinală . Aceste complicații apar la o proporție mică de pacienți (0,4 până la 4%), dar sunt asociate cu o mortalitate ridicată (30 până la 50%). Câteva constatări care ar trebui să ridice îngrijorări sunt febra persistentă, un număr semnificativ crescut de leucocite periferice , lipsa de răspuns la antibiotice și îngroșarea intestinală semnificativă la CT . Acestea justifică consultarea unui chirurg generalist. Când sunt prezente aceste complicații, se recomandă rezecția intestinală și ileostomia .

de control al infecțiilor trebuie respectate cu meticulozitate pentru a preveni răspândirea sporilor de *C. difficile* de la pacient la pacient. Importanța spălării temeinice a mâinilor nu poate fi supraestimată. Utilizarea prelungită a antibioticelor cu spectru larg trebuie evitată ori de câte ori este posibil. Limitarea utilizării clindamicinei s - a dovedit eficientă în reducerea RATEI de atac în multe focare spitalicești .

Diaree virală

GRAVITATE POSIBILĂ

O boală autolimitativă care poate provoca deshidratare.

Diareea virală este cea mai frecventă formă a bolii , provocând de obicei diaree apoasă ușoară, autolimitativă. Virusurile cel mai frecvent asociate cu diareea virală sunt norovirusul, rotavirusul, adenovirusul enteric și astrovirusul.

VIRUSOLOGIE , PATOGENEZĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Norovirus

Norovirusul , un *virus ARN monocatenar* , aparține familiei calicivirusurilor, un grup al cărui nume derivă de la fisurile ociclice în formă de cupă *ale capsidei* , observate la microscopul electronic . Deoarece nu se cunoaște o metodă convenabilă de propagare a virusului și nu există un model *animal* pentru gastroenterita cu norovirus, *se cunosc puține lucruri despre* patogeneza sa . Histopatologia voluntarilor umani infectați a relevat că virusul provoacă obliterarea viloasă și infiltrarea PMN a laminei propria din jejunul. Pacienții prezintă un debut acut de greață, vărsături și diaree apoasă . Virusul este eliminat în scaun la 24 până la 48 de ore după debutul bolii și este prezent și în concentrații mari în vărsături . Ingerarea a 100 de particule virale poate provoca boala.

Infecția se transmite prin alimente sau apă contaminate și prin contactul de la persoană la persoană. Pe lângă apa potabilă contaminată , piscinele și lacurile pot transmite boala. Norovirusul este relativ rezistent la clor. Fructele de mare sunt principala sursă de hrană și, deoarece virusul este relativ rezistent la căldură, gătitul fructelor de mare contaminate nu elimină complet riscul de infecție . Persoanele infectate care manipulează alimente le pot contamina, ducând la focare mari. Focare mari au fost raportate și în spații închise, cum ar fi nave, instalații militare, spitale și aziluri de bătrâni. Norovirusul este cel mai adesea asociat cu focare la adulți, dar sugarii și copiii pot fi, de asemenea, infectați cu acest virus sau cu alți membri ai grupului calicivirusurilor .

Rotavirus

Denumirea de *rotavirus* (din latinescul rota , *care înseamnă roată*) pentru acest virus ARN cu dublă helix derivă de la aspectul de *roată* al capsidei virale în micrografii .

PUNCTE CHEIE

Despre diareea virală

1. Diareea virală este cea mai frecventă formă de diaree infecțioasă.

2. Boala este cauzată în principal de patru grupuri virale:

a) *Norovirus* (de la „Norwalk"): Acest calicivirus afectează vilozitățile intestinale, provoacă o ușoară malabsorbție, este rezistent la clor, se răspândește prin apa contaminată (inclusiv piscinele) și infectează mai ales adulții.

b) *Rotavirus :* provoacă deficit de lactază și infectează în principal sugarii. Este rezistent la spălarea mâinilor. Sezonul său de vârf este iarna.

c) Adenovirusul enteric 40, 41: infectează sugarii și copiii mici; vârful său de incidență este în lunile de vară.

d) *Astrovirus :* Infectează copiii din secțiile de pediatrie și vârstnicii din azilurile de bătrâni.

3. Spectrul clinic variază de la diaree apoasă ușoară până la greață severă, vărsături și febră. Leucocitele polimorfonucleare nu se găsesc în scaun. Testele imunosorbente legate de enzime sunt disponibile comercial pentru *rotavirus* .

4. Boli autolimitative; se recomandă tratament de susținere prin hidratare. Rotavirusurile fac parte din familia reovirusurilor. Sunt capabile să se replice în celulele epiteliale viloase mature ale intestinului subțire. Capsida virală se atașează DE membrana periferică a celulei gazdă , o penetrează și intră în citoplasmă. Se consideră că diareea este cauzată de absorbția deficitară a vilozităților epiteliale, deficiența de lactază și concentrațiile intestinale scăzute ale altor dizaharidaze. De asemenea, virusul poate crește secreția de clorură .

Rotavirusul este cea mai frecventă cauză a diareei la sugari , iar până la vârsta de 3 ani, peste 90 % dintre copii au dobândit anticorpi. Pot apărea infecții repetate , ceea ce indică o protecție încrucișată minimă între tulpini. Adulții pot

contracta, de asemenea , infecția, cel mai adesea de la copiii infectați, ca urmare a transmiterii fecale-orale. Virusul este rezistent la spălarea mâinilor și la dezinfectanții utilizați în mod obișnuit , dar este inactivat de clor. Este capabil să supraviețuiască pe suprafețe, apă și mâini pentru perioade lungi de timp . În țările dezvoltate , infecțiile apar mai frecvent în lunile de iarnă.

Adenovirusuri enterice

Două serotipuri (adenovirus 40 și 41) ale acestui virus ADN bicatenar au fost asociate cu diareea. Este a doua cea mai frecventă cauză de gastroenterită non-bacteriană la sugari și copii mici . Infecțiile apar de obicei în lunile de vară .

Astrovirus

Virusurile ARN monocatenare au un aspect de stea cu cinci sau șase colțuri pe micrografiile electronice. Astrovirusurile au fost asociate cu focare de gastroenterită la copiii din secțiile de pediatrie și la vârstnicii din azilurile de bătrâni. Prevalența acestui virus este mai mică decât cea a altor cauze cunoscute de gastroenterită virală.

MANIFESTĂRI CLINICE , DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

CAZUL 8.2

Un tânăr doctor a sosit în Tuba City, Arizona, pentru a lucra la o clinică de servicii medicale pentru indigeni. Trei zile mai târziu, s-a îmbolnăvit cu crampe abdominale ușoare și diaree apoasă, dar a negat că ar avea febră. A continuat să lucreze, a adăugat sare și lichide suplimentare în dietă și s-a simțit inconfortabil, dar boala sa nu era invalidantă. În a treia zi a simptomelor, un frotiu de scaun nu a relevat PMN-uri și niciun agent patogen nu a crescut într-o cultură bacteriană.

Manifestările clinice ale diareei virale variază . La o extremă a spectrului clinic , pacientul poate prezenta diaree apoasă ușoară, cu simptome minime , așa cum este descris în Cazul 8.2; la cealaltă extremă, pacientul poate dezvolta greață , vărsături , crampe abdominale , dureri de cap, mialgie severă și febră de 39°C. Frotiul fecal nu evidențiază leucocite, iar culturile sunt negative pentru agenți patogeni bacterieni .

specific nu poate fi de obicei identificat . Agenții infecțioși sunt identificați mai frecvent .

Tehnica PCR este promițătoare pentru identificarea *virusului Nor* în fecale și în mediu. *Sunt* disponibile teste ELISA comerciale pentru *rotavirus* , care oferă rezultate satisfăcătoare. Aceste boli sunt autolimitate și durează între 2 și 6 zile, *în* funcție de agent . Menținerea *hidratării* este principalul obiectiv *al* i- i .

DIAREE CRONICĂ

Comparativ cu diareea acută, care durează mai puțin de 14 zile , diareea cronică este definită ca diaree care durează mai mult de 30 de zile . Diareea persistentă definește o boală diareică care durează mai mult de 14 zile .

Diaree parazitară

Amebiaza poate semăna cu enterocolita bacteriană; alți paraziți , cum ar fi *Giardia lamblia , Cryptosporidium , Isospora belli și Microsporidium* , prezintă adesea simptome similare cu cele ale gastroenteritei virale. Cu toate acestea, în aproape toate cazurile, aceste infecții parazitare nu sunt autolimitate; ele persistă pentru perioade prelungite .

O MEBOZĂ

Ciclul de viață și epidemiologia

Amebiaza este cauzată de *Entamoeba histolytica .* Alte specii de amibe care pot fi găsite în fecalele umane includ *Entamoeba coli, Entamoeba dispar, Entamoeba moshkovskii, Entamoeba hartamanni și Entamoeba. Entamoeba polecki, Endolimax nana și Iodamoeba buetshlii* nu provoacă boli la om. Trofozoiții de Entamoeba histolytica sunt *mari* (10 până la 60 μm în diametru) și conțin citoplasmă luminoasă, un singur nucleu și mai multe granule intracelulare (Figura 8.2). Aceștia sunt transportați prin chemotaxie folosind un mecanism bazat pe actină, similar cu cel utilizat de macrofagele și neutrofilele umane .

Trofozoiții se atașează de receptori specifici de galactoză de pe celulele gazdă și , după contact , distrug rapid celulele gazdă printr -un mecanism dependent de calciu. Ameba eliberează, de asemenea, numeroase enzime proteolitice care degradează matricea celulară a gazdei atașate . Ulcerele mucoase în formă de balon pot fi găsite în colon , în locurile de invazie a trofozoiților . Ulcerele se pot extinde în ...

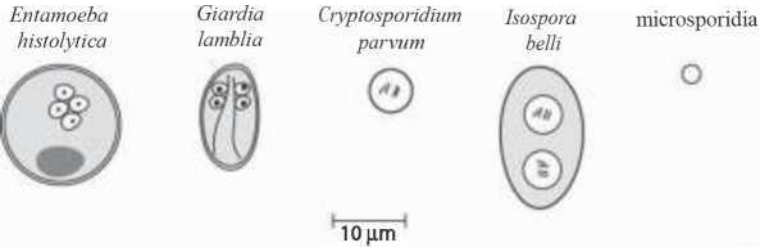


Figura 8.2. Paraziți care cauzează diaree. Fiecare agent patogen este reprezentat schematic la scară și reprezintă forma detectată cel mai frecvent în frotiul fecal.

submucoasa și poate duce la invazia fluxului sanguin . Amiba poate călători, de asemenea , până la vena portă și poate forma abcese în ficat . Deoarece Entamoeba histolytica poate *dezintegra* neutrofilele gazdă , celulele inflamatorii acute sunt rareori observate în regiunile cu infecție activă . Imunitatea împotriva amibei este mediată în principal prin generarea de anticorpi imunoglobulină A și printr - un răspuns imun mediat celular . Pacienții cu imunitate mediată celular deprimată prezintă un risc crescut de boală diseminată.

Pe lângă forma sa de trofozoit , Entamoeba *histolytica* formează chisturi latente în condiții de mediu nefavorabile . Chistul are o morfologie distinctă , constând dintr-o structură rotundă cu trei sau patru nuclei distincti (Figura 8.2). Aceste chisturi dure pot rămâne latente .

PUNCTE CHEIE

Despre ciclul de viață și epidemiologia amebiazei

1. Cauzată de *Entamoeba histolytica* , un parazit care conține globule roșii ingerate și are un diametru cuprins între 10 și 60 g.
2. Parazitul se leagă de receptorii de galactoză de pe celulele gazdă și le ucide, producând ulcere asemănătoare balonului.
3. Capabil să invadeze vena portă și să formeze abcese în ficat.
4. Capabil să dezintegreze leucocitele polimorfonucleare ale gazdei. Celulele inflamatorii acute sunt rareori observate în zonele de infecție. Anticorpii specifici anti-IgA și imunitatea mediată celular oferă protecție.
5. Chisturile latente pot supraviețui timp de o lună în medii calde și umede.
6. Chisturile pot contamina alimentele și apa.
7. Foarte frecvent în țările în curs de dezvoltare.
8. În Statele Unite, parazitul se găsește la pacienții spitalizați, la homosexualii cu promiscuitate sexuală și la turiști.

Viabili timp de luni în afara gazdei, în medii calde și umede. Trofozoiții sunt foarte sensibili la pH-ul acid al stomacului ; cu toate acestea , chisturile supraviețuiesc ușor în mediul gastric , iar ingerarea unui singur chist poate provoca o infecție acută .

Chisturile se pot răspândi de la persoană la persoană pe cale fecal-orală și prin alimente sau apă contaminate. În țările în curs de dezvoltare, o mare parte a populației este infectată cu Entamoeba *histolytica* , iar persoanele infectate poartă adesea parazitul în gură .
scaun timp de 12 luni. În Statele Unite, pacienții instituționalizați , în special cei cu dizabilități
Bolile mintale au o incidență ridicată de transmitere prin fecale și boli. O incidență mai mare a fost observată și la bărbații homosexuali cu promiscuitate sexuală . Riscul de amibioză crește la călătoriile într-o țară dezvoltată și este foarte mare la persoanele care locuiesc într- o zonă endemică mai mult de o lună .

Manifestări clinice

Simptomele depind de gradul de invazie intestinală . Infecția intestinală superficială este asociată cu diaree apoasă și afecțiuni gastrointestinale nespecifice . Boala intestinală invazivă se prezintă cu un debut treptat, pe parcursul a câteva săptămâni, de dureri abdominale și diaree lentă, cu sânge, asociată cu tenesmus și sensibilitate abdominală. La unii pacienți se observă febră . Amebiaza poate fi confundată cu colita ulcerativă, iar administrarea de corticosteroizi poate agrava considerabil boala și poate duce la megacolon toxic . Împreună cu colita se poate dezvolta un abces amibian în ficat . Pacienții se plâng de durere în cadranul superior drept și pot prezenta, de asemenea , dureri direcționate către umărul drept. Hepatomegalia se observă în jumătate din cazuri.

Diagnostic și tratament

Frotiurile fecale prezintă de obicei PMN-uri. Cu toate acestea, deoarece trofozoiții amibeni distrug PMN-urile umane , numerele sunt adesea mai mici decât cele observate la pacienții cu shigeloză . În amebiază, scaunul este întotdeauna hemopozitiv,

reflectând invazia trofozoiților și distrugerea mucoasei intestinale . În boala hepatică acută , fosfataza alcalină poate să nu fie crescută , dar crește în infecția hepatică cronică .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice, diagnosticul și tratamentul amebiazei

1. Tabloul clinic depinde de gradul de invazie:
   a) Diareea apoasă este legată de o infecție superficială.
   b) Diareea cu sânge, tenesmusul, durerile abdominale și sensibilitatea sunt indicative ale unei boli mai invazive.
   c) Poate fi diagnosticată confundat cu colită ulcerativă ; corticosteroizii pot provoca megacolon toxic.
   d) Durere în cadranul superior drept și în umărul drept; se observă hepatomegalie cu abces hepatic.

2. Diagnostic:
   a) Frotiurile fecale arată mai puține leucocite polimorfonucleare (PMN) decât cele observate în shigeloză (trofozoiții distrug PMN-urile).
   b) Scaunele sunt întotdeauna pozitive pentru sânge.
   c) Fosfataza alcalină este crescută în abcesul hepatic cronic, dar nu și în abcesul hepatic acut.
   d) Examenul scaunului este insensibil; se recomandă determinarea antigenului fecal sau reacția în lanț a polimerazei.
   e) Sângele este pozitiv pentru anticorpii anti-amobici la majoritatea pacienților după o săptămână de apariție a simptomelor.
   f) Aspiratul dintr-un abces hepatic arată un lichid maroniu, steril, fără PMN-uri; paraziții nu sunt de obicei observați și antigenul poate să nu fie detectat.

3. Tratament: metronidazol pentru boala activă; iodochinol sau paromomicină pentru starea de purtător.

Anterior, diagnosticul se punea prin identificarea trofozoiților sau chisturilor în probele de scaun. Cu toate acestea, există două specii nepatogene, Entamoeba dispar și Entamoeba *moshkovskii , care* nu pot fi distinse morfologic . de *Entamoeba histolytica .* Testele de antigen fecal pentru *Entamoeba histolytica* s-au dovedit a fi mai sensibile și mai specifice decât frotiurile fecale și sunt în prezent testul de diagnostic de elecție. Identificarea în scaun prin PCR este , de asemenea, sensibilă și specifică , dar nu este disponibilă pe scară largă. Aceste teste trebuie solicitate împreună cu testul de sânge pentru anticorpi anti- amebici . Acesta din urmă este pozitiv la majoritatea pacienților care au avut o boală simptomatică timp de mai mult de o săptămână . Cu toate acestea , anticorpii persistă toată viața și, prin urmare, nu sunt utili pentru detectarea reinfecției .

scintigrafie abdominală trebuie efectuată la pacienții cu simptome compatibile cu o boală hepatică . Acest test identifică cu ușurință abcesele. Anticorpii anti-amebieni din sânge sunt crescuți la 99% dintre pacienții cu abces hepatic amibian . Aspirația abcesului produce un lichid steril , inodor și maroniu, fără leucocite polimorfonucleare (PMN). Amebele nu sunt în general observate și sunt rareori cultivate, doar pentru că parazitul este concentrat în pereții abcesului. Antigenul este detectat în lichidul hepatic doar în 40 % din cazuri.

Enterocolita invazivă și abcesul hepatic trebuie tratate cu metronidazol oral (750 mg la fiecare 8 ore timp de 10 zile) sau tinidazol (2 g zilnic, împărțit în trei doze, timp de 3 până la 5 zile (nu este disponibil în Statele Unite)). Pentru excretorii de chisturi asimptomatici , se recomandă iodochinolina orală (650 mg la fiecare 8 ore timp de 20 de zile) sau paromomicină (25 până la 35 mg/kg zilnic, împărțită în trei doze, timp de 7 zile) . Furoatul de diloxanidă (500 mg oral la fiecare 8 ore timp de 10 zile) poate fi utilizat ca terapie alternativă .

GIARDIA LAMBLIA

Ciclul de viață și epidemiologia

La fel ca amoeba, Giardia *lamblia ,* un protozoar enteric flagelat are două stadii: trofozoitul liber și chistul latent. Trofozoitul constă dintr-o suprafață dorsală convexă și o suprafață ventrală plată, în formă de disc, compusă din microtubuli și microbenzi , doi nuclei și patru perechi de flageli. În preparatele colorate, acestea au aspectul unei fețe umane cu barbă (Figura 8.2). Trofozoiții aderă la celulele endoteliale gastrointestinale , modificând marginea în perie, provocând deficit de dizaharidază și inducând inflamație . Se consideră că toate aceste mecanisme sunt responsabile pentru diareea apoasă și malabsorbție .

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza și epidemiologia giardiozei

1. *Giardia* există sub formă de trofozoiți și chisturi latente.
2. Trofozoiții se atașează de celulele endoteliale gastrointestinale, provocând malabsorbție și inflamație.
3. Chisturile *Giardia* se răspândesc prin apa contaminată (și uneori prin alimente) și prin contactul interpersonal.
4. Infecția apare la nivel mondial. Este frecventă în regiunile muntoase din Statele Unite.
5. Giardia este o boală frecventă în rândul celor care locuiesc în tabere (sterilizarea apei este esențială pentru prevenție), creșelor și homosexualilor activi sexual. Imunitatea mediată celular , la fel ca imunitatea umorală, joacă un rol important în apărarea gazdei . Pacienții cu agamaglobulinemie legată de cromozomul X au un risc mai mare de a dezvolta o boală severă și prelungită, ceea ce subliniază contribuția imunității umorale. În condiții de mediu nefavorabile, *Giardia* poate forma chisturi latente care sunt excretate în fecale și sunt responsabile de răspândirea bolii .

Giardioza este întâlnită în întreaga lume; este o infecție comună în Statele Unite . Chisturile de giardioză se răspândesc *cel mai* adesea prin apa contaminată, iar multe focare de

boli transmise prin apă au avut loc în regiunile muntoase din nord-estul, nord-vestul și Munții Stâncoși din Statele Unite și în Columbia Britanică , Canada . Copiii ar trebui să sterilizeze intensiv apa potabilă din râuri pentru a preveni această infecție comună . Focarele de boli transmise prin alimente sunt recunoscute tot mai frecvent. *Giardioza* poate fi transmisă de la persoană la persoană în creșe și în alte instituții închise. Acest agent patogen este , de asemenea, răspândit de la persoană la persoană și de bărbații homosexuali activi sexual.

Manifestări clinice, diagnostic și tratament

Un pacient cu acest parazit are de obicei doar simptome ușoare sau este asimptomatic . Adulții se pot plânge de crampe abdominale, balonare , diaree, anorexie, greață și stare generală de rău . Eructațiile sunt , de asemenea, o plângere frecventă .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice, diagnosticul și tratamentul giardiozei

1. Manifestările clinice sunt de obicei ușoare. Boala este autolimitată, durând 4 până la 6 săptămâni.

a) Adultul prezintă simptome ușoare: crampe abdominale , anorexie, diaree apoasă, greață și eructații.

b) Copiii au diaree apoasă mai severă.

c) Se poate dezvolta un sindrom de malabsorbție cronică, în special în cazul deficitului de imunoglobuline.

2. Diagnostic:

a) Frotiul fecal nu evidențiază leucocite polimorfonucleare; chisturile sunt observate în 90% din cazuri după trei examinări ale scaunului.

b) Testele din care puteți alege sunt testul imunosorbent legat de enzime sau testul imunofluorescent al antigenului.

c) Endoscopia nu mai este necesară.

3. Tratament cu metronidazol.

Copiii dezvoltă de obicei diaree apoasă. Simptomele se rezolvă de obicei spontan în 4 până la 6 săptămâni . Boala cronică este mai puțin frecventă și are ca rezultat malabsorbție , diaree cronică și pierdere în greutate .

trebuie luată în considerare la toți pacienții cu diaree prelungită. Frotiurile de scaun nu evidențiază leucocite polimorfonucleare (PMN). Examinarea chisturilor folosind tehnici de concentrare are o rată de detectare de 90% după trei probe de scaun . În prezent , sunt disponibile teste ELISA sau teste imunofluorescente pentru antigen .

Sensibilitatea (până la 98%) și specificitatea (90 până la 100%) le fac testul de elecție. Endoscopia și biopsia duodenală sau aspirația duodenală nu sunt aproape niciodată necesare . Tratamentul de elecție este e _____ _ ii *fyrrx* ___ i_ ni __ r _ *i* _i/ _ \

Boli diareice cronice legate în principal de gazde imunocompromise

Protozoarul intestinal *Cryptosporidium* supraviețuiește și se replică în microvilii intestinali, producând în cele din urmă oochisturi care sunt excretate în fecale și sunt responsabile de răspândirea infecției (Figura 8.2). De asemenea, poate apărea *autoinfecția* , ceea ce explică modul în care ingerarea chiar și a unui număr mic de oochisturi poate duce la o infecție severă și persistentă la o gazdă imunocompromisă . Pierderea imunității mediate celular crește riscul de infecție și explică incidența mai mare a bolii intestinale *asociate cu* Cryptosporidium *la* pacienții cu SIDA.

Cryptosporidium este clasificat ca o coccidie intestinală . microorganismele *malarice* . Mecanismele prin care Cryptosporidium produce diaree nu sunt pe deplin înțelese . Agentul patogen afectează transportul intestinal de ioni și provoacă leziuni inflamatorii ale microvililor intestinali , rezultând malabsorbție . Acest parazit este transportat în Oochistul se găsește în tractul intestinal al multor animale și este prezent și în apă. Este rezistent la clonare și au fost raportate epidemii mari ca urmare a rezervelor de apă potabilă contaminate. Infecția poate fi transmisă și în piscinele contaminate, iar o epidemie a fost descrisă într-un parc acvatic. Ingestia a 130 de oochisturi produce boli diareice la 50% dintre voluntari. Transmiterea de la persoană la persoană a fost, de asemenea, raportată și poate apărea în medii domestice sau instituționale, cum ar fi creșele și spitalele . Transmiterea de la animal la om poate apărea după expunerea la animale de fermă infectate .

Coccidianul intestinal *Isospora belli* se găsește cel mai frecvent în mediile tropicale , dar a fost identificat ca o cauză a diareei apoase la pacienții cu SIDA din Statele Unite. Un oochist caracteristic este excretat în fecale (Figura 8.2).

Parazitul intracelular cunoscut sub numele de Microsporidium *este foarte* mic în comparație cu alți paraziți care cauzează diaree (Figura 8.2). Era cunoscut ca un agent patogen comun la insecte și pești; cu toate acestea, în 1985, microsporidioza intestinală a fost descrisă pentru prima dată la un pacient cu SIDA. Acest parazit provoacă diaree semnificativă numai la gazdele imunocompromise . Infectează celulele epiteliale mucoase , provocând atrofie viloasă și poate urca în tractul biliar și provoca colangită. Diagnosticul se pune prin testarea prezenței microorganismului în scaun sau după o biopsie intestinală. Coloranții Giemsa , Ziehl - Neelsen sau Gram pot fi utilizate pentru a identifica microorganismul.

clinice **, diagnostic și** *tratament: Cryptosporidium* **, Isospora** *belli și Microsporidium se prezintă* cu diaree apoasă cronică , frecvent asociată cu crampe abdominale . Aproape toate

cazurile apar la gazde imunocompromise , cel mai adesea pacienți cu SIDA. Copiii și adulții imunocompetenți pot dezvolta criptosporidioză simptomatică , iar boala severă poate fi urmată de simptome intestinale cronice , cum ar fi oboseală, dureri de cap și dureri oculare și articulare. La examenul fizic se observă constatări minime . Pacienții par malnutriți și deshidratați.

Diagnosticul se poate pune prin intermediul unui frotiu fecal. Probele de scaun trebuie colorate cu iod, dar și cu colorant Kinyoun acido-rezistent modificat și concentrat . Chisturile de Cryptosporidium *sunt* acido - rezistente ; cu toate acestea, frotiurile fecale s-au dovedit a fi mai puțin specifice și sensibile decât testele comerciale pentru antigenul fecal disponibile în prezent . *Sporochisturile de Isospora belli* sunt transparente și pot fi ușor trecute cu vederea. Pe lângă faptul că sunt acido - rezistente, acestea prezintă autofluorescență albastră atunci când sunt vizualizate la un microscop cu fluorescență cu un filtru .

Se recomandă o colorare tricromă modificată pentru diagnosticarea *Microsporidium* , care face ca chisturile să capete o culoare roz-roșiatică. Mai multe coloranți fluorescenți sensibili și specifici *pentru Microsporidium* sunt *disponibili* comercial .

Copiii *și* adulții imunocompetenți cu *Cryptosporidium persistent* trebuie tratați cu nitazoxanidă orală timp de 3 zile (*adulți* : 500 mg de două ori pe zi ; copii 1-3 ani : 100 mg de două ori pe zi ; copii 4-11 ani : 200 mg de două ori pe zi) . Pentru tratamentul pacienților HIV-pozitivi, HAART (terapie antiretrovirală extrem de activă) trebuie asociată cu 14 zile de tratament cu nitazoxanidă. Acest agent este ineficient atunci când numărul de celule CD4 ale pacientului scade sub 50 celule / µL.

Isospora belli poate fi tratată eficient cu trimetoprim-sulfametoxazol (1 comprimat cu concentrație dublă) la fiecare 6 ore timp de 10 zile , apoi de două ori pe zi timp de 3 săptămâni). La pacienții alergici la sulfamidă, pirimetamina (75 mg/kg zilnic timp de 3 până la 4 săptămâni), combinată cu acid folinic (10 până la 25 mg zilnic) , *s*- a dovedit a fi o alternativă eficientă. Tratamentul Microsporidium cu *albendazol oral* (400 mg de două ori pe zi timp de 3 săptămâni) produce ameliorare clinică ; cu toate acestea, majoritatea pacienților recidivează la întreruperea tratamentului . Fumagilina (20 mg la fiecare 8 ore timp de 2 săptămâni), un antibiotic derivat din *Aspergillus fumigatus ,* are ca rezultat eliminarea sporilor, dar recidiva apare la câțiva pacienți. Fumagilina este toxică pentru măduva osoasă și poate duce la neutropenie sau trombocitopenie reversibile, sau ambele .

PUNCTE CHEIE

Despre Cryptosporidium , *Isospora* belli *și Microsporidium*

1. Acestea supraviețuiesc și se înmulțesc pe sau în celulele mucoase epiteliale ale intestinului.
2. *Cryptosporidium* se poate răspândi prin contaminarea alimentării cu apă (oochisturile sunt rezistente la clorinare). Un număr mic de oochisturi (doar 130) poate provoca boli.
3. Infectează în principal pacienții cu SIDA cu imunitate mediată celular sever deprimată.
4. Produce diaree apoasă și crampe abdominale, deshidratare și malnutriție.
5. Diagnosticul se pune prin intermediul unui frotiu fecal:
   a) Chisturile *de Cryptosporidium* sunt confirmate prin intermediul unei colorații Kinyoun acido-rezistențe modificate.
   b) Sporochisturile *de Isospora belli* sunt transparente și pozitive pentru rezistența la acid și alcool; sunt fluorescente sub lumină ultravioletă.
   c) Colorațiile tricromice și fluorescente modificate sunt sensibile și specifice pentru *Microsporidium.*
6. Tratament:
   a) Nitazoxanidă pentru *Cryptosporidium* la copii și adulți cu simptom cronic.
   b) Trimetoprim-sulfametoxazol pentru *Isospora belli.*
   c) Fumagilina este eficientă împotriva *Microsporidium.*

■ INFECȚII INTRA-ABDOMINALE

Incidența generală a infecțiilor intraabdominale este dificil de determinat, dar este adevărat că acest grup de boli este responsabil pentru un număr semnificativ de internări la departamentul de urgență . Infecțiile intraabdominale se încadrează de obicei în sfera medicinei interne și a chirurgiei . În multe cazuri , specialistul în boli infecțioase, gastroenterologul , radiologul și chirurgul general trebuie să își coordoneze îngrijirea pentru a asigura cel mai favorabil rezultat.

PRIMARĂ SAU SPONTANĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

O infecție fatală frecventă care necesită paracenteză imediată și terapie antibiotică empirică.

Microbiologie și patogeneză

peritonita spontană (primară) se dezvoltă la pacienții cu ciroză și ascită severă. Ascita cauzată de insuficiență cardiacă congestivă , malignitate și limfedem poate fi , de asemenea , complicată de această infecție . Bacteriile pot pătrunde în spațiul

peritoneal prin răspândire hematogenă , răspândire limfatică sau migrare .
prin peretele intestinal. La pacienții cu ciroză severă, sistemul reticuloendotelial al ficatului este uneori traversat ca o consecință a unui șunt , crescând riscul de bacteriemie prelungită. Motilitatea intestinală este, de asemenea, scăzută la acești pacienți, rezultând o creștere excesivă a bacteriilor. Cei mai frecvenți agenți patogeni sunt flora intestinală enterică , *E. coli* fiind cea mai frecventă , urmată de *K. pneumoniae . Streptococcus pneumoniae și* alți streptococi , inclusiv enterococii, pot fi, de asemenea, cultivați . *S. aureus și* anaerobii sunt rareori găsiți.

Manifestări clinice

Semnele și simptomele inițiale pot fi subtile , iar medicii trebuie să mențină un prag scăzut pentru diagnostic și intervenție terapeutică . Febra este cea mai frecventă manifestare și , inițial , este de obicei de grad scăzut (în medie 38 °C). Durerea abdominală este de obicei difuză și constantă și diferă de senzația normală de apăsare resimțită în cazul ascitei tensionate. O a treia manifestare comună este alterarea stării mentale . Se știe că infecția exacerbează encefalopatia hepatică . Diareea poate preceda alte semne și simptome și este adesea precipitată de o creștere excesivă a florei intestinale. Sensibilitatea abdominală este difuză și nu are legătură cu reflexul de gardă, deoarece ascita separă peritoneul visceral de cel parietal, prevenind iritația inflamatorie severă a mușchilor peretelui abdominal . În stadiile ulterioare ale infecției , poate fi provocată o sensibilitate crescută .

PUNCTE CHEIE

Despre microbiologia, patogeneza și prezentarea clinică a peritonitei primare

1. Cel mai frecvent este asociată cu boala hepatică în stadiu terminal și hipertensiunea portală.

2. Microorganismele infectează lichidul ascitic prin răspândire hematogenă, răspândire limfatică și scurgeri intestinale.

3. Microorganisme infecțioase:

a) Agenții patogeni enterici gram-negativi sunt cei mai frecvenți *(Escherichia coli* și *Klebsiella pneumoniae).*

b) *Streptococcus pneumoniae* și enterococii sunt alte posibilități.

c) Anaerobii și *Staphylococcus aureus* sunt mai puțin frecvente.

4. Tabloul clinic poate fi subtil:

a) Febră ușoară (38°C).

b) Durere abdominală constantă și difuză, fără reflex de gardă.

c) Înrăutățirea stării mentale.

de rebound. Dacă apar hipotensiune arterială și hipotermie înainte de inițierea tratamentului cu antibiotice , prognosticul este grav .

Diagnostic

Diagnosticul peritonitei spontane se pune prin recoltarea de lichid ascitic . Aspirația cu ac a lichidului peritoneal este o procedură simplă și sigură. Sângerarea semnificativă care necesită transfuzie apare la mai puțin de 1% dintre pacienți, în ciuda unor timpi de protrombină anormal de crescuți într-un procent ridicat de cazuri. Paracenteza este o procedură minim invazivă și nu necesită transfuzii profilactice de plasmă .

Manipularea corectă a probelor este esențială pentru un diagnostic precis . Un minim de 10 ml de lichid ascitic trebuie inoculat într-un tub de cultură a sângelui. Trebuie avută grijă să înlocuiți acul folosit pentru a penetra pielea cu un ac steril folosit pentru a perfora tubul de cultură a sângelui . O a doua probă trebuie inoculată într-un tub care conține anticoagulant pentru numărarea celulelor. Nerespectarea acestei precauții poate duce la coagulare .
Lichid de ascită , evitând analiza citologică precisă . Un al treilea tub trebuie trimis pentru proteinele totale , albumina , lactat dehidrogenaza (LDH), glucoza și amilaza. De asemenea, trebuie trimis un ac sau un tub separat pentru colorația Gram .

Numărul de leucocite din lichidul excizat al pacienților cu peritonită spontană depășește aproape întotdeauna 300 celule /

mm³[30] [31] [32] [33] cu [34]o predominanță a PMN-urilor. Diagnosticul este puternic sugerat în prezența unui număr absolut de PMN care depășește 250/mm³ · Analiza urinei utilizează benzi de esteraze leucocitare pentru a evalua rapid inflamația acută ; o valoare de 2+ sau mai mare indică o infecție probabilă . Colorația Gram este pozitivă în 20 până la 40% din cazuri. Alte valori ale lichidului de ascită ajută la diferențierea peritonitei primare de cea secundară. Valorile crescute ale proteinelor totale , LDH și amilazei, însoțite de un nivel scăzut de glucoză în lichidul de ascită, se găsesc mai frecvent în peritonita secundară și ar trebui să determine luarea în considerare a perforației intestinale .

Tratament și rezultat

Trebuie inițiată terapia empirică de urgență . Întârzierile în terapie pot duce la sepsis, hipotensiune arterială , acidoză lactică și deces. La pacientul cu ciroză și ascită care prezintă febră, dureri abdominale și

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și prognosticul peritonitei spontane: sensibilitate, modificări ale stării mentale sau mai mult de 250 PMN/ mm3 În cazurile de infecție a lichidului de ascită , administrarea de antibiotice trebuie inițiată imediat ce se obțin culturi de sânge, urină și lichid de ascită. O cefalosporină de a treia generație (cefotaximă sau ceftriaxonă) acoperă majoritatea agenților patogeni potențiali . Dacă se suspectează - peritonita secundară , trebuie adăugată acoperire anaerobă cu metronidazol . Tratamentul se continuă timp de 5 până la 10 zile , în funcție de răspunsul la terapie.

Mortalitatea rămâne ridicată în cazul acestei boli (60 până la 70%), reflectând boala hepatică severă subiacentă la acești pacienți și natura gravă a infecției . Diagnosticul precoce poate reduce mortalitatea la aproximativ 40%. Decesul este de obicei rezultatul cirozei în stadiu terminal, peritonita fiind manifestarea acestei afecțiuni terminale. Pacienții care au avut un prim episod de peritonită spontană ar trebui luați în considerare cu tărie pentru transplantul de ficat .

Profilaxia intermitentă poate fi luată în considerare la pacienții peritonită spontană recurentă . Schemele profilactice au inclus trimetoprim-sulfametoxazol (1 comprimat oral cu concentrație dublă timp de 5 până la 7 zile) sau

PERITONITA SECUNDARĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

O boală care pune viața în pericol și care necesită de obicei intervenție chirurgicală acută.

Microbiologie și patogeneză

Deversarea florei intestinale în cavitatea peritoneală are cauze multiple . Perforarea ulcerului gastric , apendicita cu ruptură, diverticulita, neoplasmul intestinal, gangrenă intestinală ca urmare a strangulării, insuficiența arterei mezenterice și pancreatita sunt câteva dintre bolile care duc frecvent la peritonită secundară.

Tipurile de microorganisme asociate cu peritonita depind de locul rupturii mucoasei. Perforația gastrică duce de obicei la infecții cu floră orală , inclusiv streptococi , *Candida , lactobacili* și anaerobi. Perforația în regiunile inferioare ale intestinului duce la infecții cu floră enterică mixtă . În colon, concentrațiile bacteriene din scaun sunt în medie de 10^{11} unități formatoare de colonii per mililitru . Anaerobii sunt o componentă majoră, *Bacteroides fragilis fiind* una dintre cele mai comune specii .

---

30 O paracenteză este necesară atunci când se ia în considerare acest diagnostic:
a) Ac steril nou pentru inocularea a 10 ml de lichid într-un tub de hemocultură.
b) O numărătoare celulară din proba anticoagulată care prezintă mai mult de 250 de leucocite pe milimetru cub, cu o predominanță a leucocitelor polimorfonucleare (PMN), reprezintă un rezultat pozitiv.
c) Colorația Gram este pozitivă la 20 până la 30% dintre pacienți.
d) Nivelurile crescute de proteine, lactat dehidrogenază și amilază, împreună cu niveluri scăzute de glucoză, sugerează - peritonită secundară.

31 Se inițiază administrarea de antibiotice empirice de urgență imediat ce se obțin culturile:
a) Utilizați ceftriaxonă sau cefotaximă.
b) Se adaugă metronidazol dacă se suspectează peritonită secundară .
c) Mortalitatea este de 60 până la 70%, redusă la 40% cu tratament precoce.

32 Marker al bolii hepatice severe în stadiu terminal. Pacienții trebuie luați în considerare pentru transplant hepatic.

33 Se recomandă profilaxia cu trimetoprim-sulfametoxazol.

toxazol sau ciprofloxacină pentru pacienții cu risc.

PUNCTE CHEIE

Despre microbiologia
și patogeneza peritonitei secundare

1. Bacteriologia depinde de locul de foraj.
   a) Perforație gastrică: flora orală, inclusiv *Candida,* și anaerobii sunt frecventi.
   b) Intestinul inferior conține 10 ¹¹ bacterii/ml, iar perforația provoacă defecație masivă: anaerobii sunt componenta principală, *Bacteroides fragilis* este foarte frecvent; printre bacteriile aerobe gram-negative, predomină *Escherichia coli ;* speciile de *Klebsiella, Proteus* și *Enterobacter* sunt, de asemenea, frecvente; se observă, de asemenea, *Streptococcus viridans ,* enterococci și *Clostridium perfringens gram-pozitiv .*
2. Peritoneul exudă 300 până la 500 ml de material proteic pe oră, conținând mase de limfocite polimorfonucleare; acestea sunt eliminate de sistemul limfatic, dar ajung ulterior în fluxul sanguin. Materialul fibros poate desprinde abcesele de pe pereți.
3. Aceasta poate fi urmată de acidoză metabolică, hipoxie, insuficiență multiplă de organe și deces.

Bacteriile aerobe Gram-negative sunt abundente, predominând *E. coli ;* speciile de *Klebsiella, Proteus* și *Enterobacteriaceae* sunt , de asemenea, comune. Bacteriile Gram-pozitive se găsesc și în flora intestinală, predominând *S. viridans ,* enterococci și *C. perfringens .*

Răspunsul peritoneal la infecție este de obicei rapid și exuberant. Cantități mari de exudat protonic sunt eliberate în peritoneu și există un aflux masiv de PMN-uri și macrofage . Acest aflux de fluide poate duce la pierderi intravasculare de până la 300
la 500 ml pe oră. Mecanic , sistemul limfatic diafragmatic poate elimina rapid un număr mare de bacterii, dar odată ajunse în sistemul limfatic , bacteriile invadează adesea fluxul sanguin . Celulele fagocitare ingeră cantități mari de bacterii și le ucid. Sedimentarea exudatului fibrinos poate determina desprinderea infecției de
apărarea peritoneală a gazdei este saturată , pacientul dezvoltă acidoză metabolică , hipoxie tisulară, șoc ireversibil și insuficiență multiplă de organe . Aceasta este urmată de deces.

Manifestări clinice

Peritoneul anterior este bogat inervat, iar prima manifestare a inflamației este durerea abdominală , care este de obicei ascuțită, localizată la locul inițial al revărsatului și agravată de mișcare. Durerea este aproape întotdeauna

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tabloul clinic
al peritonitei secundare

1. Durerea abdominală este de obicei ascuțită și începe la locul efuziunii.
2. Orice mișcare sau respirație profundă agravează durerea.
3. Inflamația peritoneală provoacă spasme abdominale (reflex de gardă) și rebound.
4. Poate fi prezentă sensibilitate rectală.
5. Manifestările tipice ale peritonitei sunt adesea absente la pacienții vârstnici.

însoțită de pierderea poftei de mâncare și greață . Febra, frisoanele , constipația și distensia abdominală sunt frecvente. Pacienții stau de obicei nemișcați în pat, respirând superficial. În stadiile ulterioare se dezvoltă febră, tahicardie și hipotensiune arterială .

La examenul abdominal, zgomotele intestinale sunt diminuate sau absente, iar abdomenul este sensibil la palpare . Reflexul de gardă și spasmele involuntare ale mușchilor abdominali pot duce la un abdomen rigid . Compresia lentă a abdomenului urmată de eliberarea rapidă a presiunii produce ...
Este prezentă durere acută, iar pacientul poate prezenta sensibilitate de rebound, ceea ce indică iritație peritoneală . Sensibilitatea poate fi adesea relevată la tușeul rectal. Pacienții vârstnici nu se prezintă de obicei cu semnele clasice de peritonită . Aceștia au adesea doar sensibilitate ușoară până la moderată și nu prezintă sensibilitate de gardă sau de rebound. Trebuie menținut un indice ridicat de suspiciune atunci când un pacient vârstnic se prezintă cu dureri abdominale . Acești pacienți prezintă un risc crescut de diverticulită, carcinom de colon perforat și ischemie intestinală.

Diagnostic și tratament

Examinările abdominale seriate , monitorizarea atentă a semnelor vitale și numărătoarea leucocitelor periferice sunt utile în a decide dacă este necesară laparotomia exploratorie. De obicei, se observă un număr mare de leucocite periferice, cuprins între 17.000 și 25.000 de leucocite pe milimetru cub, cu un procent ridicat de PMN și forme de bandă . Un număr normal de leucocite periferice, fără predominanță a PMN, ar trebui să ridice îndoieli cu privire la diagnosticul de peritonită secundară . Trebuie efectuată o radiografie toracică în decubit dorsal , în poziție verticală , pentru a exclude prezența aerului liber sub diafragmă (care indică perforație intestinală sau gastrică) și pentru a evalua modelul .

PUNCTE CHEIE

Despre diagnosticul și tratamentul
peritonitei secundare

1. Trebuie efectuate examinări abdominale, iar semnele vitale trebuie monitorizate cu atenție.

2. Leucocitele periferice trebuie să fie prezente.

3. Trebuie efectuată o radiografie abdominală cu vedere frontală, în ortostatism, pentru a căuta aer liber.

4. O radiografie toracică trebuie efectuată întotdeauna pentru a exclude pneumonia bazală.

5. Tomografia computerizată cu substanță de contrast orală și intravenoasă este studiul de elecție.

6. Tratamentul antibiotic empiric de urgență trebuie inițiat:

a) Boală ușoară până la moderată: terapie cu un singur medicament cu cefoxitină, cefotetan, ticarcilină-clavulanat sau piperacilină-tazobactam.

b) Boală severă: terapie combinată cu cefoxitină sau cefotetan plus gentamicină, metronidazol plus o cefalosporină de a treia generație, metronidazol plus o fluorochinolonă (ciprofloxacină, levofloxacină, gatifloxacină), clindamicină plus aztreonam sau un carbapenem singur (imipenem-cilastatină sau meropenem).

7. Consultație chirurgicală imediată după examinarea abdominală:

a) O laparotomie este adesea necesară pentru drenajul și repararea intestinului.

b) Lavajul peritoneal și plasarea de drenuri sunt frecvent necesare.

c) Culturile intraoperatorii ajută la ghidarea acoperirii antibioticelor.

a gazelor intestinale și pentru a căuta zone de îngroșare edematoasă a peretelui intestinal. O radiografie trebuie efectuată întotdeauna pentru a exclude pneumonia lobilor inferiori , care poate produce sensibilitate la nivelul ileonului și cadranului superior, asemănătoare peritonitei. O scanare CT a abdomenului și pelvisului după administrare de contrast oral și intravenos este considerată în prezent testul de diagnostic inițial de elecție pentru pacienții suspectați de infecție intraabdominală . Această procedură de diagnostic ocolește adesea necesitatea laparotomiei exploratorii și poate ajuta la diagnosticarea precisă a apendicitei , localizarea și aspirația cu ac a abceselor și identificarea zonelor de obstrucție abdominală .

antibiotic de urgență trebuie inițiat la pacienții suspectați de peritonită secundară. Acoperirea antibioticelor cu spectru larg este necesară pentru a acoperi multiplele microorganisme care infectează peritoneul. Au fost recomandate mai multe scheme terapeutice . Sunt disponibili agenți unici care sunt eficienți pentru infecțiile comunitare ușoare până la moderate; acestea includ cefoxitină în doze mari, cefotetan și ticarcilin-clavulanat. Imipenem - cilastatina sau meropenemul pot fi utilizați ca agent unic în peritonita severă sau în infecțiile nosocomiale sau rezistente. Terapia combinată este frecvent utilizată în cazurile severe .

1. Cefoxitin sau cefotet á nm á gentamicina.
2. Metronidazol și o cefalosporină de generația a treia (ceftriaxonă , cefotaximă, ceftizoximă) .
3. Metronidazol plus o fluorochinolonă (ciprofloxacină, levofloxacină, gatifloxacină) .
4. Clindamicină plus aztreonam .

Când se suspectează o peritonită secundară , trebuie consultat de urgență un chirurg generalist . Examinarea abdominală repetată permite chirurgului să monitorizeze progresia simptomelor, iar dacă sensibilitatea devine mai difuză și sensibilitatea de rebound crește, este adesea necesară laparotomia exploratorie pentru diagnostic , drenaj și repararea intestinului. Irigarea peritoneală se efectuează intraoperator, iar drenurile se plasează în locurile în care se observă colecții purulente. De obicei, sunt necesare mai multe operații pentru tratamentul chirurgical al pacienților cu peritonită purulentă difuză. Acoperirea cu antibiotice trebuie ajustată în funcție de culturile intraoperatorii și de sensibilități .

PERITONITA SECUNDARĂ LEGATĂ DE DIALIZA PERITONEALĂ

Peritonita bacteriană este o complicație frecventă a dializei peritoneale ambulatorii cronice și este cel mai frecvent motiv pentru întreruperea tratamentului . *Staphylococcus aureus* , inclusiv tulpinile rezistente *la* meticilină (MRSA), sau o singură bacterie gram-negativă sunt cel mai frecvent asociate cu această infecție . Incidența infecției

5. *Epidermidis* a scăzut în ultimul deceniu . *Pseudomonas aeruginosa* crește ușor în apă și este agentul cauzal în până la 5% din cazuri. Peritonita fungică a devenit mai frecventă . Micobacteriile atipice *și* , mai rar, *M. și* C. *tuberculosis* produc, de asemenea, peritonită în acest mediu .

Așa cum s-a observat în peritonita spontană , febra și durerea abdominală difuză sunt cele mai frecvente plângeri. Dializa lichidului peritoneal duce de obicei la tulburare din cauza celulelor inflamatorii. Numărul de leucocite din lichidul peritoneal depășește de obicei 100/mm³, o predominanță a PMN-urilor. O predominanță a limfocitelor ar trebui să ridice posibilitatea unei infecții fungice sau tuberculoase . Trebuie obținute culturi în lichidul peritoneal .

PUNCTE CHEIE

ce

privește peritonita secundară asociată dializei peritoneale

1. Tabloul clinic este similar cu peritonitei primare , însoțită de dializat tulbure.

Staphylococcus epidermidis și *S. aureus* sunt cele mai

2. Organismele comune întâlnite includ *Pseudomonas aeruginosa , ciuperci* și micobacterii atipice. *Mycobacterium tuberculosis* este mai puțin frecvent.

3. Diagnostic:

a) Numărul de leucocite din lichidul peritoneal depășește 100/mm3 · cu predominanță a leucocitelor polimorfonucleare.

b) Se inoculează două eprubete pentru hemocultură cu câte 10 ml de lichid peritoneal fiecare.

c) Hemoculturile sunt rareori pozitive.

4. Tratament antibiotic intraperitoneal: Terapia empirică constă în administrarea unei cefalosporine sau a unei vancomicine de primă generație plus un aminoglicozid o dată pe zi.

(două culturi, 10 ml în fiecare flacon de cultură) și o colorație Gram . Aria de aplicare a unei colorații Gram este redusă , dar culturile peritoneale obținute corect sunt pozitive în peste 90 % din cazuri. Hemoculturile trebuie obținute dacă sunt prezente simptome sistemice , dar astfel de culturi sunt rareori pozitive.

După ce probele au fost obținute pentru cultură , în dializat trebuie adăugat un antibiotic . Terapia empirică inițială trebuie să includă o cefalosporină de primă generație (doză de încărcare de 500 mg/l de cefazolină, urmată de 125 mg/l în fiecare pungă de dializat) sau vancomicină dacă se suspectează prezența MRSA (doză de încărcare de 1000 mg, urmată de 25 mg în fiecare pungă) și un aminoglicozid (0,6 mg/kg de gentamicină sau tobramicină sau 2 mg/kg de amikacină per schimb, o dată pe zi) . Se recomandă terapia cu aminoglicozide o dată pe zi, mai degrabă decât tratamentul continuu, pentru a reduce riscul de ototoxicitate. Dacă pacientul nu prezintă ameliorări în 48 de ore, trebuie luată în considerare îndepărtarea cateterului de dializă .

ABCES FICAT

GRAVITATE POSIBILĂ

De obicei, se prezintă subacut. Cu drenaj și antibiotice adecvate, prognosticul este excelent.

Patogeneză și Microbiologie

Răspândirea infecției piogene la ficat poate avea loc în mai multe moduri. Infecția tractului biliar este cea mai frecventă , urmată de bacteriemia venei porte, legată de infecția intraabdominală , în special apendicita, diverticulita sau boala inflamatorie intestinală . Răspândirea directă la ficat poate apărea dintr -o infecție contiguă în urma perforării vezicii biliare sau a unui ulcer duodenal sau poate fi legată de un abces perinefric , pancreatic sau subfrenic . Plăgile penetrante și complicațiile postoperatorii pot contribui , de asemenea .

produce un abces hepatic . Bacteriemia din orice sursă poate fi însămânțată în ficat prin intermediul arterei hepatice și poate duce la formarea mai multor abcese .

abcese. În aproape un sfert din cazuri, nu se poate determina o cauză.

Bacteriologia acestei infecții reflectă locul principal al infecției . Ca și în peritonitei secundare, această infecție este de obicei polimicrobiană. Anaerobii, inclusiv speciile *de Bacteroides* , sunt de obicei cultivați . *Fusobacterium , Peptostreptococcus ,* speciile de *Actinomyces și* streptococii microaerofili (*S. milleri* fiind cei mai frecvenți) sunt frecvent întâlniți . Bacillii enterici gram-negativi sunt, *de* asemenea, agenți patogeni importanți , cel mai frecvent fiind K. *pneumoniae* (în special serotipul K1). Candida invadează, *de asemenea,* ficatul ; abcesele *Candida apar* adesea la pacienții cu leucemie în urma neutropeniei induse *de* chimioterapie . Abcesul hepatic amibian este mai puțin frecvent , dar este o complicație la 3 până la 9 % dintre pacienții cu colită amibiană.

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza și microbiologia abcesului hepatic

1. Bacteriile sunt însămânțate în ficat pe mai multe căi:

a) Căi biliare (cea mai frecventă).

b) Sistemul portal legat de infecția intraabdominală .

c) Extensie directă a unei infecții intraabdominale.

d) Plăgi penetrante și complicații postoperatorii .

e) Răspândire hematogenă.

2. Bacteriologia este de obicei similară cu cea a peritonitei secundare:

a) *Klebsiella* (în creștere în frecvență), streptococi aerofili (în special *S. milleri).*

b) *Candida* la pacienții cu leucemie după neutropenie.

Manifestări clinice

Febra, cu sau fără frisoane , este cea mai frecventă plângere . Poate fi , de asemenea , singura plângere , abcesul hepatic fiind una dintre cele mai frecvente cauze infecțioase ale febrei de origine nedeterminată (vezi Cazul 3.1). Durerea abdominală se dezvoltă la aproape jumătate dintre acești pacienți, frecvent limitată la cadranul superior drept. Durerea este de obicei surdă și constantă. O altă plângere frecventă este pierderea în greutate (mai mult de 4,5 kg în mai puțin de 3 luni). Icterul este mai puțin frecvent . La pacienții cu abces în regiunile superioare ale lobului hepatic drept , examenul pulmonar poate releva diminuarea sunetelor respiratorii pe acea parte din cauza atelectaziei sau a efuziunii pleurale .

Diagnostic, tratament și rezultat

abcesului hepatic amibian , numărul de leucocite periferice este

de obicei crescut (peste 20.000/mm³) [35], cu un număr crescut de neutrofile imature . Fosfataza alcalină din sânge este, de asemenea, crescută în aproape toate cazurile. Hemoculturile sunt pozitive la până la jumătate dintre pacienți. CT abdominal este cel mai sensibil test pentru identificarea abceselor hepatice [36]; aceasta arată o zonă discretă de atenuare la locul abcesului. Ecografia este ceva mai puțin sensibilă, dar este, de asemenea, utilă . Abcesele se găsesc cel mai frecvent în lobul drept al ficatului . Dacă se observă un singur abces mare, trebuie comandată serologia pentru amibă . Acest test este pozitiv la peste 90 % dintre pacienții cu abces hepatic amibian . Ecografia și CT pot fi utilizate pentru a ghida aspirația cu ac pentru cultură și drenaj. Găsirea unui lichid maroniu fără miros urât sugerează posibilitatea unui abces amibian [37].

Terapia antibiotică empirică inițială trebuie să fie identică cu cea pentru peritonita secundară. Regimul antibiotic poate fi ajustat ulterior, în funcție de rezultatele culturii abcesului. Tratamentul de elecție în prezent este drenajul percutan combinat cu antibiotice [38]. Drenajul chirurgical deschis trebuie luat în considerare la pacienții care continuă să aibă febră după 2 săptămâni de tratament antibiotic și drenaj percutan . Chirurgia deschisă este, de asemenea, o opțiune [39]. Poate fi necesară la pacienții cu obstrucție biliară , abcese multiloculare (altele decât cele cauzate de *Echinococcus;* vezi Capitolul 12) și abcese cu vâscozitate ridicată. Mortalitatea a fost ridicat în primele ediții (aproape 100%), când abcesele nu au fost drenate; cu toate acestea, cu antibiotice moderne și tehnici de drenaj, aproape 100% dintre pacienți sunt vindecați astăzi .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice, diagnosticul și tratamentul abcesului hepatic

Abcesele pancreatice apar de obicei ca o complicație a pancreatitei. Eliberarea enzimelor pancreatice provoacă necroză tisulară . Ulterior , țesutul necrotic se poate infecta prin refluxul bilei contaminate sau prin răspândire hematogenă .

ABCES PANCREATIC

GRAVITATE POSIBILĂ

O complicație gravă, dar nu de obicei fatală, a pancreatitei care apare subacut.

PUNCTE CHEIE

Despre abcesul pancreatic

1. Țesutul necrotic se poate infecta prin bilă contaminată sau răspândire hematogenă.
2. Abcesele sunt polimicrobiene.
3. Folosește o tomografie computerizată și o ecografie pentru a ghida drenajul.
4. De obicei, sunt necesare drenaj chirurgical și debridarea țesutului necrotic.
5. Se recomandă aceeași acoperire cu spectru larg utilizată pentru peritonita secundară.
6. Un rezultat fatal este mai probabil la pacienții vârstnici.

intraabdominale , abcesele pancreatice sunt adesea polimicrobiene. Ecografia și tomografia computerizată sunt utilizate pentru cultură și drenaj . Datorită cantității semnificative de țesut necrotic , drenajul deschis și debridarea, combinate cu antibiotice cu spectru larg, sunt frecvent necesare. Același regim antibiotic recomandat pentru peritonita secundară oferă o acoperire empirică excelentă, în funcție de rezultatele culturii și sensibilității. Drenajul chirurgical îmbunătățește supraviețuirea . Un rezultat fatal este mai probabil la pacienții vârstnici, care au mai frecvent boli ale tractului biliar .

Colecistită și colangită

GRAVITATE POSIBILĂ

O infecție acută, potențial letală, care poate fi complicată de

---

35 Se poate manifesta ca o febră de origine necunoscută.
a) Durerea ușoară în cadranul superior drept este legată de durerea la palparea cadranului superior drept.
b) Se observă leucocitoză și creșterea fosfatazei alcaline.

36 Tomografia computerizată este studiul diagnostic de elecție.

37 În cazul unui singur abces, se utilizează serologia pentru a exclude amoebiaza.

38 Se tratează cu drenaj percutanat și acoperire cu antibiotice cu spectru larg (aceleași scheme terapeutice ca în cazul peritonitei secundare).

39 Folosiți un drenaj deschis pentru pacientul cu
a) obstrucție biliară,
b) abces multilocular (altul decât *Echinococcus)* sau
c) exudat vâscos.

sepsis. Tratamentul prompt reduce morbiditatea și mortalitatea.

Patogeneză și Microbiologie

Obstrucția biliară este cel mai adesea cauzată de calculi biliari și are ca rezultat creșterea presiunii și distensia vezicii biliare . Aceste modificări alterează fluxul sanguin și interferează cu drenajul limfatic , ducând la necroză tisulară și inflamație , rezultând colecistită . Deși infecția nu este cauza principală a - colecistitei acute, obstrucția împiedică eliminarea bacteriilor din vezica biliară și este asociată cu infecția în mai mult de jumătate din toate cazurile. Dacă tratamentul este întârziat, infecția se poate răspândi de la vezica biliară la canalele hepatice .
tractul biliar și canalul biliar comun , provocând colangită.

Microorganismele asociate cu colecistita și colangita reflectă flora intestinală și sunt similare cu cele întâlnite în peritonita secundară. *E. coli ,* speciile *de Klebsiella ,* enterococii și anaerobii sunt cel mai frecvent cultivați din sânge .

Manifestări clinice

Cea mai frecventă manifestare este debutul acut al durerii în cadranul superior drept , febră mare și frisoane . Poate fi prezent și icterul , îndeplinind triada Charco (febră, durere în cadranul superior drept și icter). La examenul fizic , se observă frecvent o sensibilitate hepatică marcată . Poate fi prezentă hipotensiune arterială , indicând sepsis gram-negativ incipient. Pacienții vârstnici pot să nu se plângă de durere și pot prezenta doar hipotensiune arterială . Regulile sunt leucocitoza periferică marcată , cu un număr crescut de PMN-uri și forme de bandă .

PUNCTE CHEIE

Despre colecistită și colangită

1. Cauzată de obstrucția arborelui biliar, produce necroză și inflamație.
2. Infecția polimicrobiană este prezentă în mai mult de jumătate din cazuri. Aceasta include *Escherichia coli ,* specii *de Klebsiella ,* enterococi și anaerobi.
3. Se poate observa triada Charcot: febră, durere în cadranul superior drept și icter. Pacienții vârstnici se pot prezenta cu hipotensiune arterială fără dureri abdominale.
4. Diagnostic:
   a) Creșterea fosfatazei alcaline, a gama-glutamil transpeptidazei și a bilirubinei. Ocazional, transaminazele pot ajunge la 1.000 UI.
   b) Ecografia abdominală este instrumentul de explorare diagnostică preferat.
   c) Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) confirmă diagnosticul și tratamentul .
5. Tratament:
   a) Antibiotice cu spectru larg (ampicilină plus gentamicină, imipenem, metronidazol plus levofloxacină).
   b) Tratamentul actual de elecție este drenajul biliar și îndepărtarea calculilor prin intermediul ERCP. De asemenea, este utilizată pentru dilatarea sfincterului Oddi și pentru plasarea de canule pentru menținerea fluxului.
   c) Drenajul percutan este o opțiune pentru decompresie urgentă.
   d) Intervenția chirurgicală este necesară pentru o vezică biliară perforată sau gangrenoasă.
6. Mortalitatea în colangita severă se apropie de 50%.

Testele funcționale hepatice sunt de obicei compatibile cu obstrucția , arătând niveluri crescute de fosfatază alcalină, gama-glutamil transpeptidază și bilirubină în sânge. Rareori, enzimele aminotransferaze din sânge, care reflectă afectarea hepatocelulară , pot fi , de asemenea, crescute (până la 1000 UI) ca urmare a formării de microabcese în ficat . Hemoculturile sunt frecvent pozitive.

Diagnostic și tratament

Ecografia este studiul diagnostic preferat și poate detecta de obicei calculi biliari, dilatarea vezicii biliare și a căilor biliare, inclusiv a canalului coledoc comun . Alte teste complementare pot include tomografia computerizată sau RMN-ul ; cu toate acestea, aceste teste nu sunt în general recomandate pentru evaluarea inițială . Colangiopancreatografia retrogradă endoscopică (ERCP) este utilă pentru confirmarea diagnosticului prin dilatarea sfincterului Oddi , îndepărtarea calculilor și plasarea de canule pentru a menține fluxul biliar în căile biliare fibroase restricționate . Această procedură trebuie efectuată sub acoperire antibiotică și trebuie evitată în cazurile de colangită din cauza riscului de precipitare a unei bacteriemii de nivel înalt.

Tratamentul cu antibiotice cu spectru larg trebuie inițiat imediat . Se pot utiliza scheme terapeutice similare cu cele utilizate pentru peritonita secundară. Mulți experți preferă ampicilina și gentamicina, deoarece acest regim acoperă enterococii, pe lângă agenții patogeni gram -negativi. Imipenemul acoperă, de asemenea, enterococii , plus bacilii enterici gram -negativi și anaerobii. În ciuda activității sale slabe împotriva enterococilor, levofloxacina s-a dovedit eficientă. Metronidazolul poate fi adăugat la levofloxacină pentru a îmbunătăți acoperirea anaerobă .

Intervenția chirurgicală adecvată este necesară la pacienții cu gangrenă a vezicii biliare sau perforație a vezicii biliare . În cazurile de colecistită acută, în general se realizează decompresia vezicii biliare și îndepărtarea acesteia .
ERCP este utilizată pentru a îndepărta calculii . Drenajul percutan este o altă opțiune pentru decompresie . Decompresia

de urgență trebuie efectuată la pacienții cu dureri abdominale persistente, hipotensiune arterială , febră peste 39°C și confuzie mentală. Rezultatul este de obicei favorabil în cazul bolii ușoare până la moderate, dar mortalitatea se apropie de 50% la cei cu colangită severă.

Ulcer peptic LEGAT DE *HELICOBACTER PYL ORI*

GRAVITATE POSIBILĂ

O boală cronică care provoacă disconfort, dar nu pune viața în pericol.

Microbiologie și patogeneză

Helicobacter pylori este un bastonaș mic, curbat, microaerofil, gram-negativ, strâns înrudit cu *Campylobacter* . *Acest microorganism* este capabil să supraviețuiască și să se multiplice în mucoasa gastrică . Majoritatea tulpinilor *de H. pylori* trăiesc în acest mediu; cu toate acestea, un procent mic aderă exclusiv la celulele epiteliale gastrice , formând piedestale de aderență - similare cu cele observate la *E. coli* enteropatogenă . Acest microorganism prezintă o motilitate asemănătoare unui tirbușon, permițându -i să migreze în mucoasa gastrică sau duodenală . Toate tulpinile patogene exprimă concentrații mari de uree ză, permițându-le să genereze ioni de amoniu care tamponează acidul gastric .

Colonizarea cu *H. pylori poate fi legată* de acumularea unui număr mare de celule inflamatorii în lamina propria a celulelor epiteliale gastrice . Producția de citokine inflamatorii reduce nivelurile de somatostatină și provoacă o creștere a citokinelor gastrice . Se consideră că inflamația cronică cauzată de *H. pylori* produce modificări aplastice ale mucoasei gastrice , care pot duce la carcinom gastric .

Manifestări clinice, diagnostic și tratament

Pacienții cu ulcer peptic cauzat de H. pylori prezintă adesea simptomul *clasic* al dispepsiei : arsuri la stomac la multe ore după mese , care sunt ameliorate de alimente și antiacide . Eructațiile, indigestia și arsurile la stomac sunt , de asemenea, complicații frecvente. În afară de o ușoară sensibilitate epigastrică medie , examenul fizic este de obicei normal .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește ulcerul peptic asociat cu *Helicobacter pylori*

1. Acest bastonaș mic, curbat , microaerofil, gram-negativ
   a) supraviețuiește pe suprafața mucoasei stomacului și
   b) sintetizează concentrații mari de uree ză, care produce ioni de amoniu pentru a neutraliza acidul.

2. Cele mai frecvente simptome sunt dispepsia, eructațiile și arsurile la stomac.

3. Diagnostic:
   a) Testarea se face doar la pacienții simptomatici.
   b) Se preferă biopsia endoscopică cu test CLO pentru uree ză.
   c) Cultivare doar în cazuri refractare.
   d) Testul respirator cu uree ză este scump, dar precis.
   e) Testul de anticorpi imunosorbenți legați de enzime produce rezultate fals pozitive la pacienții vârstnici cu vârsta peste 50 de ani; titrul scade odată cu tratamentul.

4. Tratament:
   a) Inhibitor al pompei de protoni, plus amoxicilină , plus claritromicină (pentru pacientul alergic la penicilină, se înlocuiește amoxicilina cu metronidazol).
   b) Inhibitor al pompei de protoni, plus bismut, plus amoxicilină, plus claritromicină (sau metronidazol sau tetraciclină).
   c) Pentru o recidivă, utilizați un inhibitor al pompei de protoni, plus levofloxacină și amoxicilină.

Testarea pentru *H. pylori este* recomandată numai la pacienții simptomatici . Testele neinvazive includ testul respirator cu uree, în care pacienții ingerează uree marcată cu ^{13C} sau ^{14C}, iar respirația lor este testată pentru ^{13C} sau 14C timp de o oră următoare. Acest test necesită echipament scump , dar este specific și sensibil. O măsurătoare disponibilă comercial a nivelurilor de anticorpi IgG utilizând testul ELISA este ieftină și sensibilă. Pot apărea rezultate fals negative la persoanele în vârstă. Este disponibil și un test pentru antigenul din scaun și, în absența administrării de inhibitori ai pompei de protoni (IPP) sau a sângerărilor gastrointestinale , este , de asemenea , sensibil și specific . Toate aceste trei teste pot deveni negative în timpul tratamentului și pot fi utilizate pentru a monitoriza răspunsul la terapie. Testul respirator cu uree rămâne cea mai precisă metodă de documentare a vindecării.

Diagnosticul se pune de obicei prin biopsie endoscopică . Mai întâi, trebuie efectuat un test de diureză (test ClO2) pe proba DE BIOPSIE , care are o sensibilitate și specificitate ridicate la pacienții care nu iau bismut, blocante H2 sau IPP. Biopsia este cea mai rentabilă metodă de diagnostic. Probele pot fi , de asemenea, cultivate folosind un mediu selectiv în condiții microaerofile . Testarea sensibilității la antibiotice trebuie efectuată la pacienții care s-au dovedit refractari la terapie. *H. pylori* poate fi , de asemenea, vizualizat folosind COLORAȚII cu argint, Gram sau Giemsa și prin imunofluorescență .

Au fost utilizate mai multe scheme terapeutice pentru tratarea *H.* pylori , *iar* schema terapeutică ideală nu a fost încă determinată . Terapia triplă cu un IPP (30 mg lansoprazol sau 20 mg omeprazol de două ori pe zi), amoxicilină orală (1 g de două ori pe zi) și claritromicină orală (500 mg de două ori pe zi) timp de 2 săptămâni este asociată cu o rată de vindecare de 90% . La pacienții alergici la penicilină, amoxicilina poate fi înlocuită cu metronidazol oral (500 mg de două ori pe zi) . Un IPP poate fi, de asemenea, combinat cu bismut (525 mg la fiecare 6 ore) și alte două antibiotice orale (amoxicilină, claritromicină, metronidazol, tetraciclină). Pentru pacienții care recidivează, terapia triplă cu levofloxacină orală (500 mg) combinată cu amoxicilină și un IPP s-a dovedit superioară terapiei cvadruple cu bismut, tetraciclină (500 mg la fiecare 6 ore), metronidazol și un IPP .

HEPATITA VIRALĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

Hepatita fulminantă este rară, dar de obicei fatală. Hepatita cronică activă poate duce la insuficiență hepatică și poate necesita un transplant de ficat.

Hepatita virală acută este o boală frecventă care afectează aproape 700.000 de persoane în Statele Unite în fiecare an . Trei agenți virali - virusurile hepatitei A, hepatitei B și hepatitei C - sunt cauzele principale ale hepatitei acute. Cauzele mai puțin frecvente includ hepatita D („agent delta") și hepatita E. O serie de alți agenți virali afectează mai multe organe pe lângă ficat. Virusul Epstein - Barr și citomegalovirusul sunt cele mai frecvente virusuri din această categorie . Mai rar, virusul herpes simplex, virusul varicelo-zoster, virusul coxsackie B, virusul oreionului, virusul rubeolei și adenovirusul pot infecta ficatul . Hepatita fulminantă este mai puțin frecventă , dar gravă, apărând în aproximativ 1% din cazurile de hepatită icterică . Boala fulminantă este cel mai frecvent raportată în cazul hepatitei B sau D, dar este raportată și la femeile însărcinate cu...

1. ... J_! J_! . Eu—

Manifestări clinice ale hepatitei acute

Niciun element clinic nu diferențiază definitiv o formă de hepatită virală de alta .

Hepatita virală acută are patru stadii ale bolii :

1. **Perioada de incubație.** Această perioadă variază de la o săptămână la 6 luni, în funcție de agentul viral (Tabelul 8.3). În această perioadă , pacientul nu prezintă simptome .
2. preicter . Simptome în timpul acestui stadiu
   Sunt nespecifice . Cea mai frecventă plângere inițială este
   Disconfort: Pacienții raportează o senzație generală de rău. Oboseala poate fi , de asemenea, o plângere.
   Simptomul predominant este însoțit de slăbiciune generalizată. Alte simptome frecvente includ anorexie, greață și vărsături . Pierderea simțului gustului pentru trabucuri este raportată în rândul fumătorilor. O durere surdă în cadranul superior drept este, de asemenea, o plângere frecventă. Unii pacienți prezintă o afecțiune asemănătoare răcelii, constând în mialgie, dureri de cap, frisoane și febră. Câteva persoane dezvoltă boala serului, care constă în febră, erupție cutanată și artrită sau artralgie. Aceste simptome rezultă din sedimentarea complexelor imune (virus plus antibiotic) . Aproape toate simptomele asociate cu hepatita virală se rezolvă semnificativ odată cu apariția icterului .
3. **Stadiul de icter.** Acest stadiu începe 4 până la 10 zile mai târziu . apariției stadiului preicteric . Icterul și urina închisă la culoare sunt simptomele clasice . Sclerotica icterică poate trece neobservată; se vizualizează mai bine în lumină naturală decât artificială . Se pot dezvolta scaune palide ca urmare a scăderii excreției de pigmenți biliari .
   Formarea complexelor imune în acest stadiu poate duce la vasculită (în special în cazul hepatitei B) și se poate dezvolta glomerulonefrită legată de infecția cu hepatita B sau C.

Cuadro 8.3. Características clínicas de las múltiples formas de hepatitis viral

Tipo de virus	Período de incubación	Epidemiología	Secuelas
Hepatitis A	4 semanas	Fecal-oral Origen en la comida Origen en el agua Transmisión sexual	Enfermedad autolimitante; puede haber recaída hasta 6 meses después del ataque primario; la hepatitis fulminante es poco común
Hepatitis B	12 semanas	Persona a persona Sangre y productos sanguíneos Otros líquidos corporales Abuso de drogas IV Transmisión	La infección crónica es común (90% en neonatos, 20 a 50% en niños, 5 a 10% en adultos); carcinoma hepatocelular
Hepatitis C	6 a 10 semanas	Persona a persona Sangre y productos sanguíneos Abuso de drogas IV Transmisión sexual (poco común) Mayor riesgo con infección por VIH	Por lo general una infección crónica; cirrosis en 25%; requiere trasplante de hígado; carcinoma hepatocelular
Hepatitis D + B	12 semanas	Persona a persona Sangre y productos sanguíneos Otros líquidos corporales Abuso de drogas IV Transmisión sexual Contactos	Las mismas que de la hepatitis B; la insuficiencia hepática es más común entre personas que abusan de drogas IV
Hepatitis E	4 semanas	Ruta fecal-oral Sólo en países en desarrollo	Enfermedad autolimitante; hepatitis fulminante en el embarazo

4. Stadiul de convalescență. Durata acestei faze depinde de severitatea atacului și de etiologia virală .

Cea mai proeminentă manifestare fizică este icterul, care poate fi detectat la nivelul scleroticei sau sub limbă atunci când nivelurile de bilirubină ating 2,5 până la 3,0 mg/dl. Mărirea ușoară a ficatului, cu sensibilitate ușoară până la moderată, este frecventă . Această sensibilitate poate fi provocată prin plasarea unei mâini peste ficat și atingerea ușoară a zonei cu pumnul celeilalte mâini (numită „ reacție de durere la atingere"). Pielea poate prezenta zgârieturi ca urmare a pruritului sever. Hepatita fulminantă poate fi însoțită de encefalopatie hepatică , care provoacă depresia stării mentale și asterixis (tremurături neregulate ale mâinilor hiperextinse după dorsiflexie forțată) .

Constatările de laborator sunt distinctive în hepatita virală. Nivelurile de aminotransferază [aspartat aminotransferază (AST) și alanin aminotransferază (ALT)] sunt frecvent crescute între 1.000 și 2.000 UI , iar raportul AST /ALT este de obicei mai mic de 1. În hepatita alcoolică , ultimul raport este de obicei mai mare de 1,5. Fosfataza alcalină, o reflectare a obstrucției biliare sau a colestazei, este doar ușor crescută . În mod similar , LDH este doar ușor crescută . Valorile transaminazelor ating de obicei vârful în stadiul icteric incipient . Fracțiunile de bilirubină directă și indirectă sunt de obicei la fel de crescute. Nivelurile ridicate de bilirubină directă sau conjugată sugerează colestază, iar nivelurile ridicate de bilirubină indirectă sau neconjugată indică de obicei hemoliză eritrocitară , care se poate dezvolta la pacienții cu hepatită virală care au și deficit de glucozo-6-dehidrogenază sau anemie falciformă . O creștere semnificativă a timpului de protrombină este un semn de prognostic slab . Un timp de protrombină peste 100 de secunde indică o afectare hepatică ireversibilă , iar acești pacienți ar trebui luați în considerare pentru transplant hepatic .

În hepatita fulminantă, se poate dezvolta coagulare - intravasculară diseminată , ducând la trombocitopenie. De obicei, nu este necesară o biopsie hepatică pentru a diagnostica hepatita virală acută . Acest test trebuie efectuat atunci când se suspectează cauze grave de hepatită sau dacă se ia în considerare terapia . Examinarea histopatologică relevă de obicei inflamația și necroza hepatocitelor, dezorganizarea lobulilor hepatici , infiltrarea celulelor mononucleare și colestază.

Hepatita cronică poate apărea după infecții acute cu hepatită B și C. În special la pacienții cu hepatită C, infecția cronică se poate dezvolta după un episod acut .

Infecție acută asimptomatică . Majoritatea pacienților nu prezintă simptome până când nu progresează spre insuficiență hepatică . În aproape toate cazurile de hepatită C, insuficiența hepatică durează mai mult de 20 de ani ; în infecția cu virusul hepatitei B , insuficiența hepatică se dezvoltă de obicei mai rapid . Adesea ,

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tabloul clinic al hepatitei virale acute

1. Există patru stări clinice:
   a) Perioada de incubație: asimptomatică.
   b) Stadiul preicter: simptome nespecifice, stare generală de rău , oboseală, slăbiciune generală; anorexie, greață și vărsături; pierderea gustului pentru țigări la fumători; unii pacienți dezvoltă boala serului.
   c) Stadiul icter: simptomele dispar în mare parte odată cu apariția icterului; poate apărea mâncărime, scaunele devin palide.
   d) Stadiul de convalescență: durata variază.
2. Hepatita fulminantă produce encefalită cu asterixis.
3. Constatări de laborator:
   a) Valori ale transaminazelor de 1.000 până la 2.000 UI, cu un raport aspartat aminotransferază (AST)/alanin aminotransferază (ALT) sub 1 (în hepatita alcoolică raportul este mai mare de 1,5).
   b) Bilirubina directă crescută indică colestază; bilirubina indirectă crescută indică hemoliză.
   c) Un timp de protrombină ridicat (peste 100 s) indică un prognostic slab; este necesar un transplant hepatic.
4. Complicațiile includ hepatita cronică activă (după hepatită acută B sau C), vasculita și glomerulonefrita.

Niveluri crescute ale transaminazelor în timpul examinării de rutină . Nivelurile sunt de obicei ușor până la moderat crescute și nu depășesc de 7 până la 10 ori limita superioară a normalului . Se poate dezvolta oboseală ușoară, determinând pacientul să solicite asistență medicală . Alți pacienți pot prezenta semne și simptome de ciroză. Generarea cronică de niveluri ridicate de anticorpi îndreptați împotriva virusului poate duce la producerea de complexe imune care se depun în glomeruli și vasele de sânge de dimensiuni mici până la medii , ducând la glomerulonefrită și vasculită la unii pacienți cu boli cronice . Poliarterita nodoasă este frecvent asociată cu infecție persistentă post-hepatită B.

Hepatita A

VIRUSOLOGIE , PATOGENEZĂ SI EPIDEMIOLOGIE

Hepatita A este un virus ARN monocatenar , mic , fără înveliș . Acest picornavirus este foarte rezistent la căldură și uscăciune . Este inactivat de clor și nu supraviețuiește bine în soluții tamponate , dar virusul poate rezista la soluții proteice precum laptele la temperaturi ridicate, pentru perioade scurte de timp. În cultura de țesuturi, virusul non-citopatic și replicarea trebuie detectate prin colorare cu imunofluorescență de anticorpi . Izolarea virusului în forma sa obișnuită nu este frecvent reușită, așa că cultura de țesuturi nu este un instrument de diagnostic eficient .

Virusul pătrunde în gazdă prin tractul gastrointestinal, traversând intestinul și multiplicându-se în citoplasma celulară. Virusul infectează în principal hepatocitele, apoi este eliberat în fluxul sanguin și excretat în bilă, rezultând niveluri ridicate de virus în fecale. Deteriorarea hepatocitelor este un produs al răspunsului imun mediat de celulele gazdă . Titrurile virale maxime din sânge și fecale apar chiar înainte sau când testele funcției hepatice devin anormale . Virusul continuă să fie excretat în fecale timp de câteva săptămâni .

Hepatita A provoacă aproximativ 1,3 milioane de cazuri de hepatită acută la nivel mondial. Acest virus se răspândește pe cale fecal-orală și este extrem de contagios . Transmiterea are loc ușor în cadrul gospodăriilor . Grădinițele și creșele reprezintă o sursă semnificativă de infecție , deoarece copiii sub 2 ani dezvoltă adesea o boală asimptomatică și excretă concentrații mari de virus.

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza

și epidemiologia hepatitei A

1. Acest picornavirus cu ARN monocatenar este foarte rezistent la căldură și secetă.
2. Supraviețuiește în soluții proteice, moare cu clor.
3. Pătrunde prin tractul gastrointestinal, penetrează intestinul, infectează hepatocitele, se multiplică în citoplasmă, este excretat în bilă și se găsește în concentrații mari în fecale.
4. Epidemiologie:
   a) Se răspândește pe cale fecal-orală în creșe; copiii sub 2 ani prezintă o infecție asimptomatică.
   b) Transmiterea sexuală are loc între homosexuali .
   c) Abuzul de droguri administrat intravenos, dar nu și transfuzia de sânge, răspândește, de asemenea, boala.
   d) Înmulțire prin alimente, prin apă, lapte, crustacee bivalve, fructe și legume.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice și diagnosticul hepatitei A

1. Perioada de incubație este de 4 săptămâni.
2. Boala autolimitativă durează 2 până la 3 luni.
3. O recidivă poate apărea până la 6 luni după primul atac.
4. Hepatita cronică nu se dezvoltă.
5. Diagnostic:
   a) Titrul de anticorpi pentru imunoglobulina M este detectat la apariția simptomelor; acesta persistă timp de 6 luni.
   b) Titrul de anticorpi pentru imunoglobulina G crește mai târziu și atinge un vârf la 4 luni; persistă timp de decenii.

Virusul poate fi eliminat prin fecale. Virusul se poate răspândi cu ușurință la membrii familiei și la îngrijitorii neimunizați. Transmiterea sexuală a virusului are loc în rândul bărbaților homosexuali și al persoanelor care își injectează droguri; virusul se răspândește ușor de la o persoană la alta. Cu toate acestea, transmiterea prin transfuzii de sânge este mai puțin frecventă . Focarele cu surse comune rezultă din apa, laptele sau alimentele contaminate. Principalele surse de boli transmise prin alimente sunt scoicile, stridiile și midiile crude și insuficient gătite. Aceste crustacee bivalve filtrează volume mari de apă contaminată, concentrând virusul. Două focare mari de boli transmise prin alimente au fost recent descrise în Statele Unite, unul cauzat de căpșuni congelate contaminate, iar celălalt de ceapă verde contaminată din Mexic . Persoanele care manipulează alimente infectate au provocat numeroase epidemii; spălarea mâinilor este o măsură importantă pentru a preveni răspândirea acestei boli. Condițiile sanitare perturbate de dezastre naturale și războaie cresc riscul de hepatită A. Virusul poate fi ușor inactivat prin tratarea suprafețelor potențial contaminate cu o diluție de 1:100 de înălbitor de uz casnic .

CURS CLINIC SI DIAGNOSTIC

După o perioadă de incubație de 4 săptămâni, pacienții infectați cu hepatită A prezintă de obicei un debut acut al unei boli asemănătoare răcelii . Boala este de obicei autolimitativă, remisându-se în decurs de 2 până la 3 luni (Figura 8.3). Cu toate acestea, 10% dintre pacienții spitalizați urmează o evoluție recidivantă caracterizată prin ameliorare, urmată de un al doilea episod de icter care se dezvoltă de obicei 6 până la 12 luni mai târziu , dar poate apărea până la 6 luni după primul episod simptomatic . De asemenea , a fost raportată colestază prelungită .

Hepatita A este benignă. Pacienții cu hepatită A nu dezvoltă hepatită cronică . Copiii mici , care au un răspuns imun mai puțin puternic la virus , prezintă adesea puține simptome , dar nu dezvoltă icter. Hepatita fulminantă este o complicație rară și apare mai frecvent la pacienții coinfectați cu hepatită C sau B.

Diagnosticul se stabilește prin măsurarea titrurilor de anticorpi imunoglobuline M (IgM) anti - hepatită A în sânge. Niveluri ridicate se observă în momentul bolii simptomatice și persistă de obicei timp de 6 luni. Anticorpii IgG anti-hepatită A cresc progresiv . Titruri scăzute se observă în timpul bolii

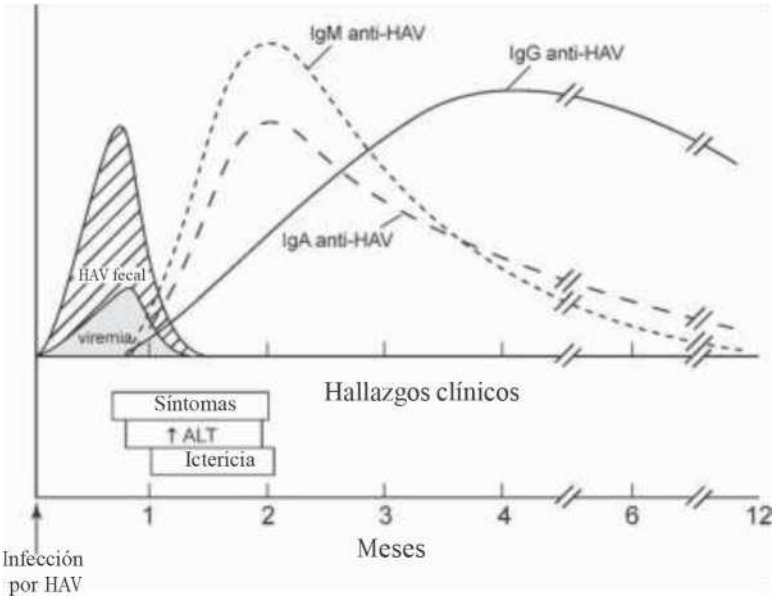


Figura 8.3. Curso clínico del virus de hepatitis A (HAV). IgM, A, G= inmunoglobulinas M, A, G; ALT = alanina aminotransferasa. Eje vertical = concentración relativa (esquema adaptado de Hoeprich Infectious Diseases, 1994).

simptomatice incipiente, dar continuă să crească , atingând un vârf la aproximativ 4 luni. Titruri crescute de IgG persistă timp de decenii (Figura 8.3).

TRATAMENT ŞI PREVENŢIE

Majoritatea persoanelor pot fi tratate în regim ambulatoriu. Nu există nicio terapie disponibilă pentru a modifica cursul infecției . Repausul la pat nu este garantat , iar în prezent se recomandă activitatea moderată, în măsura în care este tolerată . La pacienții cu hepatită fulminantă, transfuziile de schimb și glucocorticoizii nu modifică cursul clinic , iar transplantul de ficat poate fi necesar pentru supraviețuire .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul și prevenirea hepatitei A

1. Nu există nicio terapie disponibilă.
2. Acumularea de imunoglobuline are efect protector dacă apare în decurs de 2 săptămâni de la expunere.
3. Profilaxia cu imunoglobuline este recomandată pentru
   a) contacte domestice și sexuale,
   b) personalul și asistenții creșelor,
   c) contactele din clasă în epidemiile centrate pe școală,
   d) persoane care locuiesc sau lucrează în instituții cu condiții de viață foarte aglomerate,
   e) Personalul spitalicesc care intră în contact direct cu fecalele sau fluidele corporale ale unui pacient infectat și
   f) persoanele care călătoresc în zone endemice.
4. Profilaxia nu este recomandată pentru contactele ocazionale sau în epidemii de la o sursă comună.
5. Indicațiile pentru vaccin sunt în continuă evoluție. Vaccinul trebuie administrat la
   a) copii peste 2 ani,
   b) bărbați homosexuali,
   c) persoanele care abuzează de droguri intravenoase,
   d) heterosexuali cu mai mulți parteneri sexuali,
   e) persoane care necesită administrare repetată de factori de coagulare concentrați.
   f) persoanele cu risc de expunere ocupațională și
   g) pacienți cu boală hepatică cronică preexistentă .

Administrarea de imunoglobuline umane stocate s-a dovedit a preveni sau reduce simptomele hepatitei A. Profilaxia trebuie administrată în decurs de 2 săptămâni de la expunere . Durata protecției este dependentă de doză ; administrarea intramusculară a 0,02 ml /kg oferă 2 luni de protecție, iar 0,06 ml/kg oferă de obicei protecție timp de 5 luni. Administrarea de imunoglobuline trebuie luată în considerare pentru rezidenții din SUA care intenționează să călătorească în zone endemice în afara rutelor turistice normale . Profilaxia post - expunere este recomandată după recunoașterea unui caz identificat pentru contactele domestice și sexuale ; personalul de îngrijire a copiilor și însoțitorii ; profilaxia este recomandată pentru contactele din sălile de clasă în timpul focarelor centrate pe școli; pentru persoanele care locuiesc sau lucrează în instituții aglomerate, cum ar fi închisorile, cazărmile militare și instituțiile pentru persoane cu dizabilități; și pentru personalul spitalicesc care a avut contact direct cu fecalele sau fluidele corporale ale unui pacient infectat. Profilaxia nu este recomandată pentru contactele ocazionale și este ineficientă pentru focarele din surse comune, deoarece focarul nu va deveni evident decât după o fereastră de 2 săptămâni de eficacitate a imunoglobulinei.

Un vaccin sigur și eficient împotriva intoxicației cu formalină este disponibil și este administrat în prezent copiilor cu vârsta peste doi ani în multe zone ale țării . Drept urmare, incidența hepatitei A în aceste regiuni a fost redusă cu două treimi. Vaccinul ar trebui luat în considerare și pentru persoanele cu risc crescut de hepatită A: bărbați homosexuali, consumatori heterosexuali de droguri intravenoase cu parteneri sexuali multipli și persoane care necesită administrare repetată de factori de coagulare . Vaccinul este recomandat lucrătorilor cu expunere concentrată și persoanelor cu risc profesional. De asemenea, este recomandat pacienților cu boli hepatice cronice preexistente . Durata protecției este estimată la 20 până la 30 de ani .

Hepatita E

virus ARN mic , monocatenar, este înrudit cu calicivirusurile. Patogeneza , epidemiologia și manifestările sale clinice sunt similare cu cele ale hepatitei A (Tabelul 8.3). Virusul este eliminat prin fecale și se răspândește pe cale fecal-orală. Focarele au fost asociate cu apa contaminată în India, Nepal , Asia de Sud-Est, Africa , China și Mexic . Infecția apare în...
Zone cu salubritate precară și unde este probabilă contaminarea apei cu materii fecale. Nu au fost raportate cazuri indigene în Statele Unite, Canada sau în țările dezvoltate din Europa și Asia. În astfel de țări , infecția este raportată la turiștii care au călătorit în zone endemice . Așa cum s-a observat în cazul hepatitei A, boala este autolimitată și nu duce la hepatită cronică . Virusul hepatitei E poate provoca hepatită fulminantă la femeile însărcinate în al treilea trimestru de sarcină, cu rate ale mortalității de 15 până la 25%.

Diagnosticul se poate pune prin testarea PCR a sângelui și prin creșterea anticorpilor IgM împotriva hepatitei E. Nu s-a dovedit că injecțiile cu imunoglobuline protejează împotriva hepatitei E și nu există vaccin disponibil în prezent .

Hepatita B

VIRUSOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Hepatita B este un virus mic , învelit, sferic , cu o dublă spirală parțială de ADN, clasificat drept hepadnavirus. Nucleul extern conține lipide și antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg; Figura 8.4). Gazda direcționează anticorpi neutralizanți virali (antiHBV) împotriva HBsAg. Fluxul sanguin al pacienților
Persoanele infectate nu numai că conțin particule virale complet competente, ci și o abundență și mai mare de
Particulele virale defective formează sfere și filamente mici . Aceste din urmă forme nu sunt infecțioase și sunt compuse din HBsAg și lipide membranare . oaspete

Virusul are un tropism unic pentru hepatocite și o gamă restrânsă de gazde , care include oameni, cimpanzei și alte primate superioare . Virusul hepatitei B nu poate fi menținut în mod fiabil în celule de cultură tisulară. Acesta supraviețuiește în sânge timp de luni de zile la 4°C și ani de zile când este congelat la -20°C, dar este distrus în 2 minute când este încălzit la 98°C și când este tratat cu mulți detergenți. ADN-ul viral al hepatitei B se poate integra în ADN-ul celului gazdă , iar o astfel de integrare poate fi responsabilă pentru creșterea incidenței carcinomului hepatocelular la pacienții care sunt purtători cronici ai virusului hepatitei B. Aceste inserții pot altera expresia genelor reglatoare critice și ...

PUNCTE CHEIE

Despre hepatita E

1. Acest virus ARN monocatenar este înrudit cu calicivirusurile.
2. Perioada de incubație este de o lună.
3. Se transmite pe cale fecal-orală.
4. A fost raportat în țări în curs de dezvoltare cu condiții sanitare precare, dar nu și în Statele Unite, cu excepția persoanelor care călătoresc.
5. Boala este autolimitată.
6. Provoacă hepatită fulminantă la femeile aflate în al treilea trimestru de sarcină.
7. Nu există nicio analiză de sânge disponibilă.
8. Imunoglobulinele acumulate nu sunt utile în prevenție.

detergent puternic (SDS)

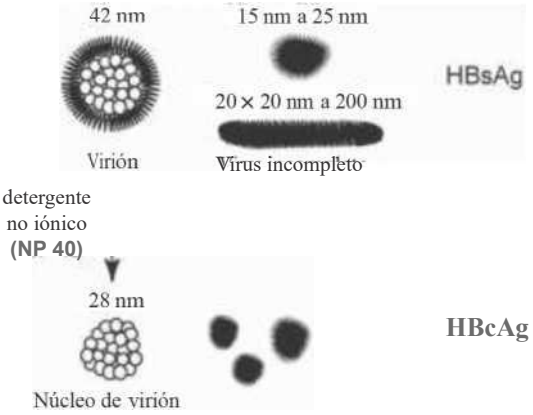
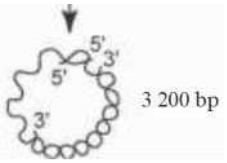


Figura 8.4. Schema multiplelor forme de antigeni ai virusului hepatitei B: antigen de suprafață (HBsAg), antigen



intracelular central (HBcAg) și antigen nuclear secretat (HBeAg). (Schema adaptată din Hoeprich Infectious Diseases, 1994.)

EPIDEMIOLOGIE

Virusul hepatitei B se transmite de la persoană la persoană în principal prin sânge și produse sanguine . Transfuzia de sânge rămâne principala modalitate de transmitere în Statele Unite; cu toate acestea, screening-ul donatorilor a redus riscul la una din 63.000 de transfuzii. Testele de screening nu exclud un procent mic de donatori care au particule virale infecțioase în sânge, în ciuda faptului că testele pentru HBsAg sunt negative. Virusul hepatitei B se găsește și în alte fluide corporale, inclusiv urină, bilă, salivă, spermă , lapte matern și secreții vaginale. Cu toate acestea , nu se găsește în fecale. Contactul membranelor cu oricare dintre aceste fluide corporale poate duce la transmitere . Virusul poate provoca ...
Se contractează adesea prin intermediul partenerilor sexuali și este răspândită în rândul bărbaților homosexuali și heterosexualilor cu parteneri multipli . Se poate transmite cu ușurință de la mamă la nou-născut în timpul nașterii vaginale (o modalitate comună de transmitere în țările în curs de dezvoltare). Persoanele care se injectează cu droguri au o incidență ridicată a hepatitei B. Utilizarea repetată a acului, de asemenea,...

PUNCTE CHEIE

Despre virologia și patogeneza

hepatitei B

1. Acest virus învelit, cu o dublă spirală parțială de ADN, este clasificat drept hepadnavirus.
   a) Nucleul extern conține lipide și o suprafață cu antigen (HBsAg).
   b) Nucleul intern este eliberat cu ajutorul unui detergent neionic și se numește antigen intracelular (HBcAg).
   c) Când nucleul este tratat cu detergent ionic SDS, rămâne un antigen nuclear secretat (HBeAg).
   d) Prezența HBeAg indică o replicare virală activă.
2. Pătrunde și se replică în hepatocite, dar nu poate crește în culturi de țesuturi. Supraviețuiește în sânge la 4°C timp de luni de zile, dar este distrusă la 98°C.
3. Se integrează în ADN-ul gazdei, ceea ce ar putea explica riscul crescut de carcinom hepatocelular.

duce la transmiterea virusului în timpul

pl

asării

, cum ar fi instituțiile pentru persoanele cu dizabilități mintale, - favorizează răspândirea acestuia . Acest virus s-a răspândit și la pacienții cu transplant de organe atunci când organul donat provine de la un donator infectat cu hepatită B. Infecția cu virusul hepatitei B este foarte frecventă ; există 280.000 de infecții primare pe an în Statele Unite și se estimează că virusul a infectat 5% din populația lumii .

CURS CLINIC ȘI

DIA

GNOSTIC

Tabloul clinic al hepatitei B este similar cu cel al hepatitei A, cu două diferențe principale: perioada medie de incubație (12 săptămâni) este mai lungă decât cea a hepatitei A, iar hepatita B nu este întotdeauna autolimitată. Simptomele se remită de obicei în 1 până la 3 luni, iar nivelurile transaminazelor revin la normal în 1 până la 4 luni. Ulterior , virusul total rămâne în ficat timp de un deceniu , iar la un procent semnificativ de pacienți, nivelurile crescute ale transaminazelor persistă mai mult de 6 luni . Această ultimă constatare indică progresia către hepatită cronică activă . Procentul de progresie către boală cronică depinde de vârstă; la nou-născuți este de 90%, la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani este de 20 până la 50% și de 5 până la 10% la adulți.

Există anumite teste de sânge disponibile pentru a ajuta la diagnosticarea hepatitei B. Aceste teste se bazează pe înțelegerea structurii și ciclului de viață al virusului (Figurile 8.4 și 8.5):

1. **Antigen de suprafață al capsidei virale și anticorp îndreptat împotriva antigenului de suprafață (antiHBs).** Testul HBsAg a fost primul disponibil pentru detectarea hepatitei B. HBsAg apare în sânge în timpul săptămânii 1 și 10 după expunere **;** dispariția sa în decurs de 4 până la 6 luni indică vindecarea (Figura 8.5).

Persistența HBsAg după 6 luni indică boală cronică . Dispariția HBsAg poate fi precedată de apariția anticorpilor anti -HBs În această perioadă , pacienții pot dezvolta o afecțiune asemănătoare bolii serului. La un procent mare de pacienți, anticorpii anti-HBs nu cresc la niveluri detectabile timp de câteva săptămâni până la luni după dispariția HBsAg . În această fereastră , atât HBsAg, cât și anticorpii anti-HBs sunt negativi (Figura 8.5) , iar dacă doar aceste teste sunt utilizate pentru screening-ul donatorilor de sânge, un procent mic de donatori infectați pot fi omis . Pentru a preveni acest lucru, băncile de sânge testează și pentru anticorpii IgM îndreptați împotriva HBcAg (vezi secțiunea 2). Nivelul de anti -HBs crește lent pe o perioadă de 6 până la 12 luni și, de obicei, persistă toată viața, oferind protecție împotriva reinfectării .

Anticorp îndreptat împotriva antigenului nuclear (anti

2- HBc). HBcAg este detectat în hepatocitele infectate, dar nu este eliberat în sânge; cu toate acestea, anticorpul IgM îndreptat împotriva HBcAg (antiHBc) este de obicei anticorpul anti-hepatită B detectat în

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia hepatitei B

1. Transmitere de la persoană la persoană, în principal prin sânge și produse sanguine.
2. Persoanele care abuzează de droguri intravenoase și împart acele sunt expuse riscului; utilizarea repetată a acelor pentru tatuaje și piercing-uri în urechi poate, de asemenea, răspândi virusul.
3. Se găsește în alte fluide ale corpului (urină, bilă, salivă, spermă, lapte matern și secreții vaginale).
4. Contactul mucoasei cu fluide corporale infectate poate transmite infecția la
   a) partenerii sexuali homosexuali sau heterosexuali ai persoanelor infectate,
   b) nou-născuți în timpul nașterii vaginale de către o mamă infectată,
   c) locuitorii din medii aglomerate, cum ar fi instituțiile pentru persoanele cu dizabilități mintale.
5. Noile cazuri se ridică la 280.000 pe an în Statele Unite; estimările sugerează că 5% dintre oamenii din întreaga lume sunt infectați.

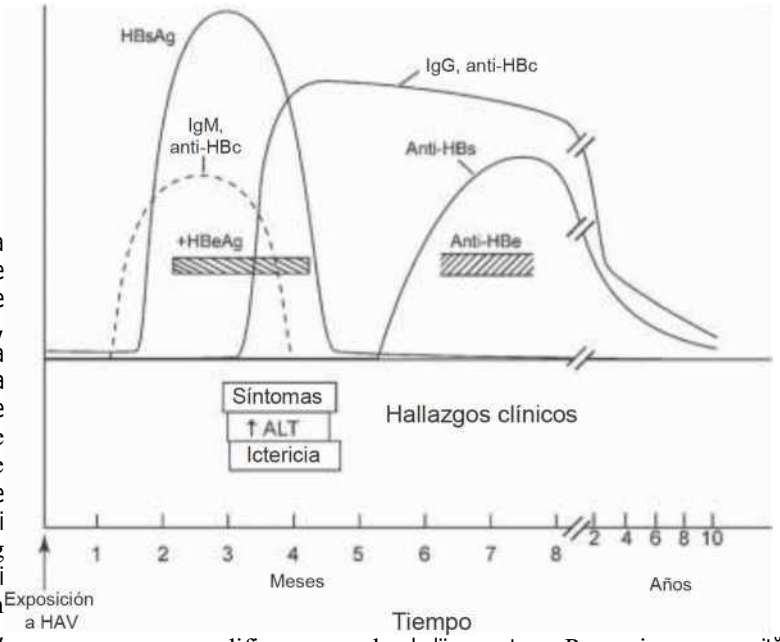


Figura 8.5. Evoluția clinică a hepatitei B. HBsAg = antigen de suprafață; HBeAg = antigen nuclear secretat; IgM = imunoglobulină M; ALT = alanin aminotransferază: Axa verticală = concentrația relativă (schemă adaptată din Hoeprich Infectious Diseases, 1994).

mai devreme la pacientul infectat (Figura 8.5). În general , IgM anti-HBc este interpretat ca un marker al bolii acute precoce; cu toate acestea, la unii pacienți, nivelurile de IgM anti-HBc pot persista până la 2 ani după infecția acută , iar la pacienții cu hepatită cronică activă , nivelurile de anticorpi IgM pot crește în perioadele de exacerbare . Un titru de IgM anti -HBc este foarte util pentru selectarea donatorilor de sânge, deoarece acest anticorp este de obicei prezent în intervalul dintre dispariția HBsAg și apariția anti -HBs. Anticorpii IgG îndreptați împotriva antigenului nuclear se dezvoltă în stadiile ulterioare ale bolii acute și, de obicei, persistă toată viața.

3. **Antigen nuclear secretat (HBeAg) și anticorpul său (anti -HBe).** Helicele ADN simple și proteinele asociate alcătuiesc HBeAg (Figura 8.4). Prezența HBeAg în sânge indică o replicare virală activă și persistă la pacienții cu boli cronice ; prezența sa se corelează cu infecțiozitatea. Pe măsură ce un pacient se recuperează după hepatita B acută, HBeAg dispare și apare anti- HBe . Seroconversia de la HBeAg la anti- HBe corespunde de obicei dispariției ADN- ului virusului hepatitei B din sânge .
4. **al hepatitei B (ADN-HBV).** Cuantificarea ADN -ului viral din sânge este cel mai frecvent utilizată pentru evaluarea pacienților cu hepatită cronică activă . La pacienții cu hepatită acută , acest test nu oferă avantaje semnificative față de testarea HBeAg. Ambele teste indică replicarea virală activă . La pacienții cu hepatită fulminantă , testele ADN-HBV au fost pozitive chiar și în absența altor markeri pozitivi pentru hepatita B.

TRATAMENT SI P REVENȚIE

Abordarea în tratarea hepatitei B acute este identică cu cea pentru hepatita A, deoarece nicio intervenție terapeutică nu poate modifica cursul bolii acute. Prevenirea necesită educație pentru cei care

Aceștia adoptă comportamente cu risc ridicat, selectând cu atenție furnizorii de sânge și implementând precauții universale pentru personalul spitalicesc. Imunoglobulina cu titru mare împotriva hepatitei B reduce incidența hepatitei B clinice . Imunoglobulina este preparată din sângele pacienților cu titruri mari de anti-HBs și ameliorează severitatea infecției dacă este administrată în primele 7 zile după expunere (0,05 până la 0,07 ml/kg intramuscular).

Există un vaccin recombinant sigur și eficient împotriva hepatitei B, iar vaccinarea ar trebui să înceapă la majoritatea persoanelor în momentul expunerii . Acest vaccin este recomandat tuturor nou-născuților. În Statele Unite , vaccinul este recomandat tuturor copiilor care nu au primit vaccinul la nou-născuți. În rândul adulților, vaccinul este recomandat lucrătorilor din domeniul sănătății, lucrătorilor de laborator care manipulează sânge și produse sanguine , pacienților care necesită transfuzii repetate de sânge sau factori de coagulare , pacienților hemodializați , groparilor, persoanelor cu parteneri sexuali multipli și persoanelor care consumă droguri . intravenos, rezidenți și personal din instituții închise

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice și diagnosticul hepatitei B

1. Perioada de incubație este de 12 săptămâni.
2. Boala acută este clinic similară cu hepatita A; cu toate acestea, o infecție persistentă se poate dezvolta în
   a) 90% dintre bebeluși,
   b) 20 până la 50% dintre copiii cu vârsta cuprinsă între unu și cinci ani și
   c) 5 până la 10% dintre adulți.
3. Diagnosticul se stabilește prin teste serologice:
   a) Antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg) apare în decurs de 10 săptămâni de la expunere și persistă timp de 4 până la 6 luni; persistența după 6 luni indică o boală cronică.
   b) antigenului de suprafață al hepatitei B (antiHBs) se dezvoltă adesea după dispariția HBsAg; antiHBs persistă de obicei pe viață. Atât antiHBs, cât și HBsAg pot fi negativi în timpul acestei perioade de tranziție de tip „fereastră".
   c) Anticorpul imunoglobulină M (IgM) împotriva antigenului intracelular central al hepatitei B (antiHBc) este un marker precoce al bolii acute, dar poate persista până la 2 ani și poate scădea în timpul exacerbărilor hepatitei cronice active. Este utilizat pentru monitorizarea hematologică.
   d) Antigenul nuclear secretat al hepatitei B (HBeAg) indică o replicare virală activă. Dispariția HBeAg și apariția anticorpilor împotriva acestuia (anti-HBe) indică eliminarea virală.
   e) Cuantificarea ADN-ului hepatitei B este utilizată pentru a evalua răspunsul bolilor cronice la terapie.

contactele domestice și sexuale ale purtătorilor. Vaccinul trebuie administrat intramuscular în trei doze la 0, 1 până la 2 și 6 până la 12 luni. La nou-născuții ale căror mame au un status HBsAg necunoscut sau pozitiv, prima doză trebuie administrată în primele 12 ore după naștere , cu revaccinare administrată la una și șase luni. Vaccinul este foarte eficient și a redus semnificativ incidența hepatitei B la lucrătorii din domeniul sănătății.

TRATAMENTUL ȘI prognosticul HEPATITEI CRONICE C

Pacienții cu HBsAg pozitiv pentru mai mult de 20 de săptămâni sunt definiți ca purtători cronici de HBsAg . Starea de purtător se dezvoltă la 5 până la 10% dintre adulți.

PUNCTE CHEIE

Despre tratamentul și prevenirea hepatitei B acute

1. Tratamentul este același ca în cazul hepatitei A: măsuri de susținere.
2. Imunoglobulina împotriva hepatitei B trebuie administrată în decurs de 7 zile de la expunere.
3. Vaccinul recombinant este sigur și eficient și trebuie administrat la
   a) lucrătorii din domeniul sănătății,
   b) persoanele care lucrează în laboratoare și manipulează sânge și produse sanguine,
   c) pacienți care necesită transfuzii repetate de sânge sau factori de coagulare,
   d) pacienții hemodializați,
   e) gropari,
   f) persoanele cu mai mulți parteneri sexuali,
   g) persoanele care abuzează de droguri intravenoase,
   h) rezidenții și personalul instituțiilor închise și
   i) contactele domestice și sexuale ale purtătorilor .

Evoluția bolii cronice depinde de echilibrul dintre replicarea virală și răspunsul imun al gazdei . Această boală cronică are mai multe etape:

1. Faza replicativă , toleranță imună. În timpul acestei faze, sistemul imunitar al gazdei prezintă toleranță la virus, permițând replicarea activă . Inflamația hepatică este minimă . Această etapă poate persista timp de 20 până la 30 de ani la nou-născuți .
2. replicativă , **eliminarea imună.** Sistemul imunitar recunoaște virusul ca antigen străin și se dezvoltă inflamație activă . Se pot dezvolta simptome de hepatită , deși majoritatea pacienților rămân asimptomatici . Testele funcției hepatice devin anormale, indicând hepatită activă. În această fază, virusul poate fi eliminat din sânge. Cu toate acestea, la unii pacienți, replicarea virală poate continua și se spune că aceștia au un episod de eliminare imună eșuat.

n/v eúnlipoínio Ifn úctn TOCÚ ol LTRúAn ae nano.

FAZA NON-REPLICATIVĂ . În **această fază, HBSAG este negativ și apare anti-HBe.** La unii dintre acești pacienți, HBsAg poate persista și poate fi legat de progresia bolii hepatice .

Pacienți cu HBsAg persistent și în fl

Boala hepatică în curs de desfășurare poate evolua spre ciroză și insuficiență hepatică . Purtătorul cronic de hepatită B este asociat cu un risc crescut de carcinom hepatocelular .

PUNCTE CHEIE

hepatita cronică B

1. Boala cronică este definită ca prezența unui anticorp HBs pozitiv timp de mai mult de 20 de săptămâni.
2. Există trei etape:
   a) Stadiu de replicare cu toleranță imună, rezultate de laborator în limite normale , încărcătură virală mare.
   b) Stadiul de replicare cu eliminare imună, rezultatele de laborator sunt anormale.
   c) Stadiul de non-replicare, HBeAg dispare, HBsAg poate persista.
3. Purtătorii cronici pot evolua spre ciroză și insuficiență hepatică. Riscul de carcinom hepatocelular este crescut.
4. Tratament:
   a) Se testează mai mulți agenți antivirali. b) Interferonul *alfa* este rezervat pacienților cu HBeAg persistent și niveluri crescute ale transaminazelor.

Persoanele cu HBsAg care dezvoltă ciroză au o incidență anuală de 1,6% a carcinomului hepatocelular. Pentru a preveni aceste complicații, se recomandă tratamentul purtătorilor cronici ai virusului hepatitei B cu HBeAg pozitiv . Scopul terapiei este de a obține seroconversia HBeAg de la pozitiv la negativ. Pacienții cu niveluri normale ale transaminazelor în momentul terapiei au o rată de răspuns mai mică, iar mulți experți nu recomandă tratamentul în aceste condiții.

Tratamentul hepatitei cronice B evoluează rapid , iar eficacitatea anumitor agenți antivirali (inclusiv emtricitabină, entecavir) este explorată .
Clevudină, telbivudină, valtorcitabină, tenofovir, alamifovir, pradefovir și remofovir). Tratamentul cu lamivudină în monoterapie selectează virusurile rezistente la lamivudină în decurs de un an . Experiența cu tratamentul antiretroviral sugerează că terapia combinată este mai eficientă , iar studiile clinice cu combinații sunt, de asemenea, în curs de desfășurare. Interferonul alfa are efecte antivirale puternice și este , de asemenea, în curs de investigare .
Terapeutic ; cu toate acestea, acest agent este scump și asociat cu o incidență ridicată a efectelor secundare nedorite (vezi Capitolul 1) . Tratamentul este de obicei rezervat pacienților cu HBeAg persistent și niveluri crescute de transaminaze . Coinfecția cu virusurile HIV și hepatitei adaugă complexitate gestionării pacienților. Ori de câte ori este posibil, terapia antiretrovirală ar trebui să includă tenofovir și emtricitabină (comprimat combinat) combinate cu un inhibitor nucleozidic de transcriptază inversă sau un inhibitor de protează (vezi Capitolul 17) .

Hepatita D

Virionul hepatitei D este un virus ARN mic, monocatenar, înconjurat de un singur antigen al hepatitei D și o anvelopă lipoproteică furnizată de hepatita B. Virusul hepatitei D , numit și agentul delta, se poate replica doar într-o gazdă umană co- infectată cu hepatita B. Când virusul D este prezent , replicarea hepatitei B este suprimată. Virusul hepatitei D se replică la niveluri foarte ridicate în nucleii hepatocitelor . În timpul bolii acute , se consideră că este direct responsabil pentru leziunile citotoxice ale acestor celule . Clinic , hepatita D+B este imposibil de distins de hepatita B. O incidență mai mare a insuficienței hepatice a fost observată în cazul infecției combinate la consumatorii de droguri administrate intravenos . Rata de progresie către hepatita cronică activă este aceeași .

Virusul hepatitei D este endemic în bazinul mediteranean și a fost descoperit pentru prima dată în Italia. Prevalența ridicată a fost observată și în Asia de Est (Insulele Pacificului , Taiwan , Japonia) . Transmiterea de la persoană *la persoană* poate rezulta din contactul mucoasei cu fluide corporale infectate sau prin injectarea de sânge sau produse sanguine. Transmiterea între contactele din gospodărie este frecventă și este asociată cu o igienă precară și un statut socioeconomic scăzut . Virusul se poate răspândi prin contact sexual și este frecvent în rândul persoanelor care se injectează cu droguri. În emisfera vestică , infecția cu virusul hepatitei D este mai puțin frecventă . Se observă în principal la persoanele care necesită transfuzii multiple de sânge sau produse de coagulare și la persoanele care abuzează de droguri intravenoase. Diagnosticul se pune prin măsurarea titrurilor de IgG și IgM anti-hepatită D în sânge. Nu există tratament .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește hepatita D („agent delta ")

1. Acest virus ARN monocatenar este înconjurat de o anvelopă specifică hepatitei B.
2. Se replică doar în prezența virusului hepatitei B.
3. Se replică rapid în nucleul celulei gazdă.
4. Clinic, este imposibil de distins de alte forme de hepatită acută.
5. Transmiterea de la persoană la persoană prin fluide corporale și sânge sau produse sanguine:
   a) Contact sexual.
   b) Abuzul de droguri intravenos.
   c) Transfuzii multiple de sânge (pacienți din SUA).
6. Diagnosticul se stabilește prin măsurarea titrurilor de imunoglobuline M și G anti-hepatita D din sânge. Nu există un test specific disponibil pentru hepatita D. Măsurile concepute pentru prevenirea hepatitei B au eliminat, de asemenea, riscul acestui virus .

Hepatita C

VIRUSOLOGIE , PATOGENEZĂ ȘI EPIDEMIOLOGIE

Hepatita C este un virus ARN monocatenar, considerat a fi încapsulat Pe măsură ce virusul se replică, acesta nu prezintă o corectură

eficientă , generând mutații și virioni multipli (numiți *„ cvasispecii ″*) în sânge. Aceste mutații constante permit virusului să se sustragă sistemului imunitar al gazdei și să producă boli cronice . Virusul nu poate fi răspândit prin metode de rutină , ceea ce explică marea dificultate în identificarea inițială a cauzei hepatitei legate de transfuzii non-A, non - B .

Hepatita C are un spectru de gazde îngust , infectând doar oamenii și cimpanzeii . În ficat , virusul infectează doar hepatocitele, lăsând epiteliul biliar și celulele stromale neinfectate . Mecanismul deteriorării hepatocitelor este neclar, dar poate implica mecanisme citopatice și mediate celular . Pe lângă hepatita acută , virusul poate provoca hepatită cronică persistentă și hepatită cronică activă . Aceasta din urmă este caracterizată prin infiltrare periportală cu limfocite și necroză fragmentată . Urmează frecvent fibroza .

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza și epidemiologia hepatitei C

1. Virus ARN cu o singură helix.
2. Replicarea virală este legată de corecția inexactă și de mutațiile multiple, rezultând cvasispecii multiple (un mecanism de eludare a sistemului imunitar).
3. Infectează doar hepatocitele din ficat; infectează doar oamenii și cimpanzeii.
4. În Statele Unite, 2,4 milioane de oameni sunt infectați cronic.
5. Contagiune prin
   a) sânge și produse din sânge,
   b) abuzul de droguri intravenoase,
   c) contactul mamă-nou-născut (mai puțin frecvent decât în cazul hepatitei B) și
   d) contact sexual (mai puțin frecvent).
6. Risc crescut de infecție la persoanele infectate cu HIV.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice și diagnosticul hepatitei C

1. Perioada de incubație este de 6 până la 10 săptămâni.
2. Doar 25% dintre pacienți dezvoltă simptome de hepatită acută.
3. Între 50% și 75% dintre pacienți evoluează spre infecție cronică.
4. Diagnostic:
   a) Un test imunosorbent legat de enzime detectează anticorpi îndreptați împotriva antigenelor specifice ale hepatitei C cu o sensibilitate de 95%.
   b) La populațiile cu risc scăzut, se sugerează confirmarea prin intermediul unui test imunoblot recombinant.
   c) Metodele de reacție în lanț a polimerazei sunt capabile să detecteze încărcătura virală.

Acest virus are o distribuție la nivel mondial , iar în Statele Unite, seroprevalența variază de la 0,25% la donatorii de sânge cu risc scăzut la 2% în rândul celor care se angajează în comportamente cu risc ridicat, cum ar fi consumul intravenos de droguri. Un interval similar de seroprevalență se găsește și în alte țări . Aproape 150.000 de cazuri noi apar anual în Statele Unite și se estimează că între 2 și 4 milioane de persoane suferă de boli cronice . Infecția se răspândește în principal prin administrarea parenterală de sânge sau produse sanguine și prin utilizarea în comun a acelor între persoanele care se injectează cu droguri. A fost raportată transmiterea de la mamă la copil, dar această formă de transmitere este mai puțin frecventă decât cea observată în cazul hepatitei B. Riscul este mai mare la mamele infectate cu HIV. Transmiterea sexuală este posibilă , dar mai puțin eficientă decât în cazul hepatitei B sau HIV. Hepatita C și infecția cu HIV sunt frecvente în Statele Unite și au creat noi provocări terapeutice (vezi Capitolul 17) .

CLINICE SI DIAGNOSTIC

Perioada de incubație pentru hepatita C este de 6 până la 10 săptămâni. O proporție mare de atacuri acute rămân asimptomatice ; doar aproximativ un sfert dintre pacienții infectați prezintă simptomele tipice ale hepatitei acute . Hepatita C singură nu poate provoca hepatită fulminantă, dar se estimează că 50 până la 70% dintre pacienții infectați acut progresează spre infecție cronică cu hepatită C. Nivelurile transaminazelor din sânge fluctuează în timpul bolii cronice . Uneori , acestea pot fi normale; alteori, cresc până la 7 până la 10 ori valorile normale.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul și prognosticul hepatitei C

1. În rândul pacienților cu hepatită cronică C, 20 până la 25% progresează spre ciroză pe o perioadă de 20 până la 30 de ani.
2. Hepatita C este una dintre principalele boli care necesită transplant de rinichi.
3. Crește riscul de carcinom hepatocelular.
4. Tratament:
   a) Terapia combinată (interferon pegilat plus ribavirină) are cea mai mare rată de vindecare.
   b) Terapia trebuie continuată timp de 48 de săptămâni.

Boala este detectată folosind un test ELISA conceput pentru a măsura anticorpii împotriva antigenelor specifice ale hepatitei C. Cea mai recentă generație a acestui test (E12) are o sensibilitate mai mare (95%) și o valoare predictivă pozitivă mai mare. În populațiile cu risc scăzut, testul ELISA trebuie confirmat printr-un test imunoblot recombinant. Acest ultim test are o specificitate mai mare și, atunci când este pozitiv, indică o infecție reală . Detectarea ARN -ului viral în sânge folosind PCR permite cuantificarea încărcăturii virale în sânge, iar unele teste pretind că detectează niveluri de până la 100 de copii pe mililitru .

TRATAMENT ȘI PROGNOSTIC

Spre deosebire de hepatita B (care poate dispărea spontan în timp), hepatita C rareori dispare spontan . Aproape 20 până la 25% dintre pacienți progresează spre ciroză în decurs de 20 până la 30 de ani . Hepatita C este o cauză principală a insuficienței hepatice care necesită transplant hepatic (20 până la 50% din - transplanturile de ficat din Statele Unite). La fel ca hepatita B cronică , hepatita C cronică este asociată cu o incidență crescută a carcinomului hepatocelular primar.

Tratamentul cu interferon alfa - 2a pegilat o dată pe săptămână, combinat cu ribavirină orală (1 până la 1,2 g zilnic), are ca rezultat cele mai bune rate de răspuns și este recomandat în prezent ca terapie inițială pentru hepatita C. După 12 săptămâni de terapie, trebuie efectuată testarea cantitativă pentru ARN-ul hepatitei C. Dacă se observă o scădere mai mare de 2 log , tratamentul trebuie continuat timp de 48 de săptămâni. Durata terapiei și ratele de răspuns variază în funcție de genotipul viral.

LECTURI SUGESTIATE

Diaree infecțioasă

Chen XM, Keithly JS, Paya CV, LaRusso NF. Criptosporidioza. *N Engl J Med .* 2002:346:1723-1731.

DuPont HL. Diareea călătorului : terapie antimicrobiană și chimioprevenție. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol .* 2005;2:191-198.

Glass RI, Noel J, Ando T, și alții. Epidemiologia calicivirusurilor enterice la oameni: o reevaluare folosind noi metode de diagnostic. *J Infect Dis .* 2000;181(Suplimentul 2):S254-S261.

Guerrant RL, Van Gilder T, Steiner TS și alții. Ghiduri practice pentru gestionarea diareei infecțioase. *Clin Infect Dis .* 2001:32:331 351.

Haque R, Huston CD, Hughes M, Houpt E, Petri WA Jr. Amebiasis. *N Engl J Med.* 2003;348:1565-1573.

Johnson KE, Thorpe CM, Sears CL. Importanța clinică emergentă a *Escherichia coli, care nu produce toxina Shiga O157. Clin Infect Dis .* 2006;43:1587-1595.

Musher DM, Musher BL. Infecții gastrointestinale acute contagioase. *N Engl J Med.* 2004:351:2417-2427.

Okeke IN, Nataro JP. *Escherichia coli enteroagregativă. Lancet Infect Dis .* 2001;1:304-313.

Sirinavin S, Garner P. Antibiotice pentru tratarea infecțiilor intestinale cu salmonella. *Cochrane DatabaseSystRev .* 2000;:CD001167.

Escherichia coli producătoare de toxină Shiga și sindromul hemolitic uremic. *Lancet.* 2005:365:1073-1086 .

Thielman NM, Guerrant RL. Practică clinică. Diaree acută infecțioasă.

Diaree asociată cu antibióticos

Bartlett JG. Practică clinică. Diaree asociată cu antibiotice. *N Engl J Med.* 2002:346:334-339.

H ô genauer C, Langner C, Beubler E, și colab. *Klebsiella oxytoca* ca organism cauzator al colitei hemoragice asociate cu antibiotice. *N Engl J Med .* 2006:355:2418-2426.

Loo VG, Poirier L, Miller MA și alții. Un focar multi-instituțional predominant clonal de diaree asociată cu *Clostridium difficile,* cu morbiditate și mortalitate ridicate. *N Engl J Med .* 2005:353:2442-2449.

Louie TJ, Peppe J, Watt CK și alții. Tolevamer, un nou polimer nonantibiotic, comparativ cu vancomicina în tratamentul diareei asociate cu *Clostridium difficile , de la ușoară la moderat severă. Clin Infect Dis.* 2006;43:411-420.

Musher DM, Logan N, Hamill RJ, et al. Nitazoxanida pentru tratamentul colitei *cu Clostridium difficile . Clin Infect Dis.* 2006:43:421-427.

Sougioultzis S, Kyne L, Drudy D, et al. Vaccinul cu anatoxină *Clostridium difficile* în diareea recurentă asociată cu *C. difficile . Gastroenterology* 2005:128:764-270.

Peritonita primaria si secundara

Alapati SV, Mihas AA. Când să suspectăm colita ischemică. De ce este această afecțiune atât de des trecută cu vederea sau diagnosticată greșit? *Studii postuniversitare în medicină.* 1999;105:177-180,183-184,187.

Castellote J, Lopez C, Gornals J, et al. Diagnostic rapid al peritonitei bacteriene spontane prin utilizarea benzilor reactive. *Hepatology .* 2003:37: 893-896.

Gupta H, Dupuy DE. Progrese în imagistica abdomenului acut. *Surg Clin North Am.* 1997:77:1245-1263.

Kim DK, Yoo TH, Ryu DR și colab. Modificări ale organismelor cauzatoare și ale susceptibilităților lor antimicrobiene în peritonita CAPD: experiența unui singur centru pe parcursul a peste un deceniu. *Perit Dial Int .* 2004;24:424-432.

Navasa M, Rodes J. Managementul ascitei la pacientul cu hipertensiune portală, cu accent pe peritonită bacteriană spontană. *Semin Gastrointest Dis.* 1997;8:200-209.

Piraino B, Bailie GR, Bernardini J, et al. Recomandari privind infectiile legate de

dializa peritoneala: actualizaci ó n 2005. *Perit DialInt .* 2005;25:107-131.

Abces hepatic

Kaplan GG, Gregson DB, Laupland KB. Studiu populațional privind epidemiologia și factorii de risc pentru abcesul hepatic piogen. *Clin Gastroenterol Hepatol .* 2004:2:1032-1038.

Rahimian J, Wilson T, Oram V, Holzman RS. Abces hepatic piogen: tendințe recente în etiologie și mortalitate. *Clin Infect Dis.* 2004:39: 1654-1659.

Yu WL, Ko WC, Cheng KC și colab. Asocierea dintre genele *rmpA* și *magA* și sindroamele clinice cauzate de *Klebsiella pneumoniae* în Taiwan. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1351-1358.

Helicobacter pylori

Ernst PB, Peura DA, Crowe SE. Traducerea *Helicobacter pylor.* Cercetare fundamentală în îngrijirea pacienților. *Gastroenterologie .* 2006:130:188-206. Test 212-213.

Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Terapie triplă pe bază de levofloxacină versus terapie cvadruplă pe bază de bismut pentru infecția persistentă *cu Helicobacter pylori* : o meta-analiză. *Am J Gastroenterol .* 2006;101:488-496.

Hepatita A

Levy MJ, Herrera JL, DiPalma JA. Terapia cu imunoglobulină și vaccin pentru prevenirea infecției cu hepatita A. *Am J Med* . 1998;105: 416-423.

Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidența hepatitei A în Statele Unite în era vaccinării. *JAMA .* 2005;294:194-201.

Wheeler C, Vogt TM, Armstrong GL și alții. Un focar de hepatită A asociat cu ceapa verde. *N Engl J Med .* 2005;353:890-897.

Hepatita B

Lee WM. Infecția cu virusul hepatitei B. *N Engl J Med .* 1997:337:1733-1745 .

Nakhoul F, Gelman R, Green J, Khankin E, Baruch Y. Terapia cu lamivudină pentru infecția acută severă cu virusul hepatitei B după transplantul de ren: raport de caz și analiză a literaturii de specialitate. *Transplant Proc .* 2001:33:2948-2949.

Saag MS. Emtricitabina, un nou agent antiretroviral cu activitate împotriva HIV și a virusului hepatitei B. *Clin Infect Dis.* 2006;42:126-131.

Yuki N, Nagaoka T, Yamashiro M și alții. Rezultate histologice și virologice pe termen lung ale hepatitei B acute autolimitate. *Hepatology .* 2003;37:1172-1179.

Hepatita C

Iwasaki Y, Ikeda H, Araki Y, et al. Limitările terapiei combinate cu interferon și ribavirină la pacienții vârstnici cu hepatită cronică C. *Hepatology .* 2006;43:54-63.

Moradpour D, Wolk B, Cerny A, Heim MH, Blum HE. Hepatita C: o analiză concisă. *Minerva Med .* 2001;92:329-339.

Strader DB, Wright T, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosticul, gestionarea și tratamentul hepatitei C. *Hepatology .* 2004;39:1147-1171.

Infecții ale tractului urinar și boli cu transmitere sexuală

Timp recomandat pentru finalizare: 2 zile

Frederick Southwick, MD

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care sunt factorii de virulență care permit bacteriilor să infecteze tractul urinar și de unde provin bacteriile?*
2. *Care sunt factorii gazdă care ajută la prevenirea infecțiilor tractului urinar?*
3. *Ce semne și simptome pot ajuta medicul să diferențieze o afecțiune a tractului superior (pielonefrită) de o afecțiune a tractului inferior (cistită)?*
4. *Cât de utilă este analiza sedimentului urinar în diagnosticarea infecțiilor tractului urinar?*
5. *Când ar trebui solicitată o cultură de urină și ce reprezintă o cultură cu adevărat pozitivă? Ce - înseamnă 10/5 ? UFC/ml?*
6. *Cum se contractează prostatita și ce microorganism este cel mai probabil să provoace această infecție?*
7. *Cum diferă tratamentele pentru prostatita acută și cronică?*
8. *Cum diferă uretrita de cistită?*
9. *Amânarea tratamentului pentru uretrită duce la complicații grave la femei?*
10. *Care sunt manifestările fizice care însoțesc boala inflamatorie pelvină (BIP)?*
11. *De ce ar trebui medicii să aibă un prag scăzut pentru diagnosticarea și tratarea bolilor inflamatorii pelvine?*
12. *Care sunt cele mai frecvente cauze ale ulcerelor genitale și cum pot fi diferențiate prin examenul clinic?*
13. *Care sunt cele trei stadii ale sifilisului și cum sunt tratate?*
14. *Care sunt diferențele dintre testul VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) și testul RPR (rapid plasma reagin) din testul FTA-ABS (fluorescent absorbtion of antigen anti-treponemal body) și cum ar trebui utilizate aceste teste?*
15. *Care este principala cauză a negilor genitali și care sunt potențialele consecințe pe termen lung ale acestei infecții?*

GRAVITATE POSIBILĂ

Acestea sunt adesea infecții ambulatorii; cu toate acestea, dezvoltarea pielonefritei sau a bolii inflamatorii pelvine poate duce la sepsis și deces.

■ INFECȚII ALE TRATACTULUI GENITOURINAR

INFECȚIE A TRACTULUI URINAR

Infecțiile tractului urinar (ITU) sunt cele mai frecvent observate infecții în practica ambulatorie. Medicii trebuie să poată diferenția între tipurile de ITU și să știe cum să le diagnosticheze și să le trateze.

Patogeneză

Orice discuție despre infecțiile urinare trebuie să ia în considerare factorii de virulență bacteriană și factorii gazdă. Echilibrul dintre capacitatea unei anumite bacterii de a invada

tractul urinar și capacitatea gazdei de a se proteja împotriva agentului patogen determină dacă gazda umană dezvoltă o infecție urinară asimptomatică .

FACTORII BACTERIENI

Bacteriile pătrund de obicei în sistemul urinar urcând prin uretră până la vezică urinară și apoi , în unele cazuri , urcând prin uretere până la parenchim .

Cel mai frecvent microorganism care infectează tractul urinar este *Escherichia coli* , *iar* anumite tulpini de *E. coli* sunt mai susceptibile de a provoca infecții urinare. Aceste tulpini posedă caracteristici de virulență avantajoase, inclusiv o capacitate mai mare de a adera la celulele epiteliale ale uretrei și o rezistență mai mare la activitatea letală a producției de sânge și hemolizină . E. *coli aderă* prin intermediul fimbriilor sau pililor, structuri proteice distinctive asemănătoare firelor de păr de pe suprafața bacteriei . Tulpinile de pielonefrită sunt cele mai aderente ; tulpinile de cistită tind să adere imediat.

Două tipuri de fimbrii sunt importante în determinarea dacă *E. coli* provoacă o infecție a tractului urinar inferior sau superior . Fimbriile de tip I aderă în mod specific la proteinele manozilate de pe suprafața celulelor epiteliale ale vezicii urinare . Bacteriile care aderă prin intermediul fimbriilor de tip I se pot desprinde ușor de celulele epiteliale la expunerea la manoză („ sensibile la manoză "). Unele tulpini de *E. coli au un al doilea tip de* fimbrii numite fimbrii P care aderă la glicofosfolipidele încorporate în suprafața exterioară a membranei plasmatice a celulelor uroepiteliale . Aderența fimbriilor P nu este slăbită de expunerea la manoză (receptori rezistenți la manoză) . Pacienții cu cistită tind să fie infectați cu *E. coli* care exprimă fimbrii de tip I, în timp ce *E. coli* care provoacă boli ale tractului urinar superior este mai probabil să exprime fimbrii P. Aceste diferențe reprezintă un exemplu clasic de tropism bacterian. Trimetoprim - sulfametoxazolul (TMP - SMX), un agent utilizat pentru prevenirea infecțiilor urinare , reduce sinteza și expresia moleculelor de adeziune fimbriale .

Alți factori de virulență contribuie la capacitatea agenților patogeni urinari de a supraviețui și de a crește în tractul urinar. Deoarece urina este un mediu de creștere incomplet , bacteriile trebuie să fie capabile să sintetizeze mulți factori nutriționali esențiali înainte de a crește în urină. Sinteza bacteriană a guaninei, argininei și glutaminei este necesară pentru o creștere optimă. Proteus *mirabilis , bacterie patogenă,* produce ureazele care par să *joace* un rol important în dezvoltarea pielonefritei, influențând fluxul urinar. Endotoxinele pot reduce peristaltismul ureteral, încetinind fluxul descendent de urină și sporind capacitatea bacteriilor gram-negative de a urca spre rinichi .

FACTORII GAZDĂ

Urina conține concentrații mari de uree și, în general , are un pH scăzut . Aceste afecțiuni inhibă creșterea bacteriană. Urina femeilor însărcinate tinde să fie mai favorabilă creșterii bacteriene, iar pacienții cu diabet zaharat au adesea glucoză în urină, ceea ce o face un mediu de cultură mai bun . Acești factori explică de ce femeile însărcinate și pacienții diabetici au o incidență mai mare a infecțiilor urinare.

Probabil că factorii mecanici sunt cei mai importanți factori determinanți pentru dezvoltarea unei infecții urinare. Factorii mecanici pot fi grupați în trei categorii de risc :

1. **Obstrucție. Mecanismul de golire a** vezicii urinare protejează gazda împotriva infecțiilor tractului urinar . Când bacteriile pătrund în vezică, microorganismele sunt de obicei eliminate prin urină. Obstrucția fluxului urinar este unul dintre cei mai importanți factori predispozanți pentru dezvoltarea unei infecții urinare. Hipertrofia prostatică și stricturile uretrale pot provoca obstrucție la ieșirea vezicii urinare. Contracția defectuoasă a vezicii urinare legată de leziunile măduvei spinării rezultă, de asemenea, din golirea inadecvată a vezicii urinare . Aceste afecțiuni duc la un volum semnificativ de urină care rămâne în vezică după golire („rămâne după micțiune "), ceea ce crește semnificativ riscul de infecție a tractului urinar .
   probabilitatea de infecție . Obstrucția intrarenală cauzată de pietre la rinichi , boala polichistică a rinichilor și anemie falciformă crește , de asemenea, riscul de infecție renală. Proteus *și alte* microorganisme care scindează ureea pot provoca formarea de pietre și pot rămâne prinse în acestea. O altă problemă mecanică care crește riscul de boli ale tractului urinar superior este refluxul vezicoureteral (valve)
2. Vezică urinară-canale ureterale defecte). **Lungimea uretrei .** Femeile au o uretră scurtă, ceea ce crește riscul de pătrundere a bacteriilor în vezică. Incidența infecțiilor urinare la femei (1 până la 3%) este mult mai mare decât la bărbați (de
   0,1% sau mai puțin (chiar și în anii mai înainți). Cel puțin 1% până la 20% dintre femei dezvoltă o infecție urinară simptomatică la un moment dat în viață. Traumatismele uretrei în urma actului sexual și a utilizării diafragmei cresc riscul de infecții urinare. Colonizarea zonei vaginale din apropierea uretrei este un factor de risc major pentru infecțiile urinare la femei. Se crede că acest eveniment urmează dezvoltării unei infecții urinare. Anticorpii imunoglobulinei A (IgA) și G (IgG) împotriva acestor anticorpi au fost descriși ca fiind protectori împotriva colonizării și invaziei tractului urinar ; rolul lor este încă în curs de determinare .
3. Derivație uretrală . Cateterizarea vezicii urinare prin Uretra este expusă. În decurs de 3 sau 4 zile de la cateterizare , cistita se dezvoltă de obicei , cu excepția cazului în care se utilizează un sistem de drenaj steril închis . Din păcate , chiar și cea mai sterilă gestionare a cateterului vezical nu face decât să întârzie apariția infecției . Toți pacienții cu cateter vezical dezvoltă în cele din urmă o infecție a tractului urinar.

Odată ce bacteriile încep să crească activ în vezică, acestea stimulează un răspuns inflamator acut . Leucocitele polimorfonucleare (PMN) sunt atrase de chemoatractanții eliberați de celulele epiteliale și bacterii. În timp , bacteriile sunt capabile să migreze în uretere și să ajungă la rinichi . Medulara renală este foarte susceptibilă la invazia bacteriană.

Concentrațiile ridicate de amoniac din medulară dezactivează complementul , iar osmolalitatea ridicată din această regiune inhibă ...

PUNCTE CHEIE

infecțiilor tractului urinar

1. Anumite caracteristici bacteriene predispun la infecția tractului urinar (ITU):
   a) Fimbrii de tip I și P (se atașează de receptorii celulei gazdă sensibili și insensibili la manoză)
   b) Producția de hemolizină
   c) Rezistență la activitatea letală din sânge
   d) Capacitatea de a sintetiza aminoacizii esențiali arginină și glutamină
   e) Producția de uree ază *(Proteus mirabilis)*

2. Anumite caracteristici ale gazdei predispun la ATI:
   a) Urina inhibă de obicei creșterea bacteriană [excepții apar la femeile însărcinate și la pacienții cu diabet zaharat (glucoză)].
   b) Există proprietăți mecanice care pot crește probabilitatea creșterii bacteriilor:
      i) Obstrucție (clearance-ul poate fi inhibat de hipertrofia prostatică, constricția uretrală, contracția defectuoasă a vezicii urinare, pietre la rinichi, reflux vezicoureteral).
      ii) Lungimea scurtă a uretrei și colonizarea zonei vaginale duc la un risc mai mare la femei (incidență anuală de 1 până la 3% comparativ cu mai puțin de 0,1% la bărbați).
      iii) Cateterizarea vezicii urinare trece prin uretra.
   c) Nivelul ridicat de amoniac din medulara renală blochează complementul , iar osmolaritatea ridicată inhibă leucocitele polimorfonucleare.

Tabelul 9.1. Agenți patogeni comuni în tractul urinar

	Ambulatoriu	Internare
Escherichia coli	75%	Comun
Klebsiella	15%	Comun
Proteus	5%	Comun
Enterococi	2%	Comun
Stafilococul epidermidis	<2%	Comun
Streptococul de grup B	<2%	Comun
Pseudomonas	Rar	Comun

Migrarea PMN . Odată ce bacteriile pătrund în parenchimul renal, acestea pot pătrunde în fluxul sanguin și pot provoca șoc septic .

Cauze

Aproape toate microorganismele care cauzează infecții ale tractului urinar provin din flora fecală și vaginală (Tabelul 9.1):

E. coli este de departe cel mai frecvent agent patogen la pacienții ambulatori cu infecții urinare necomplicate. *Klebsiella și Proteus* sunt mai puțin frecvente. La femeile tinere active sexual , *Staphylococcus saprophyticus* este responsabil pentru 5 până la 15% din cazurile de cistită. La pacienții care prezintă infecții recurente, cei cu instrumente chirurgicale sau cei cu defecte anatomice, cum ar fi pietre la rinichi , *Enterobacter* , *Pseudomonas și* enterococi, sunt cele mai frecvent cultivate organisme. Speciile *de Candida se* găsesc frecvent la pacienții spitalizați care primesc antibiotice cu spectru larg și care au un cateter vezical . Alți doi agenți patogeni nosocomiali importanți sunt S. *epidermidis și* Corynebacterium *grupa* D2 . În 95% din cazuri, infecțiile urinare sunt cauzate de un singur microorganism. Pacienții cu anomalii structurale sunt mai predispuși la infecții polimicrobiene .

PUNCTE CHEIE

Despre cauzele infecțiilor tractului urinar

1. *Escherichia coli* este cel mai frecvent agent patogen, urmat de *Klebsiella* și *Proteus.*
2. *Staphylococcus saprophyticus* cauzează 5 până la 15% din cazurile de cistită la femeile tinere, active sexual.
3. Infecțiile nosocomiale includ frecvent *Enterobacter, Pseudomonas,* enterococi, *Candida, S. epidermidis* și *Corynebacterium.*

CAZUL 9.1

O femeie albă în vârstă de 23 de ani a fost internată în spital cu plângeri de durere în flancul stâng timp de 4 zile și febră timp de 2 zile. Cu o săptămână înainte de internare (la 4 săptămâni după luna de miere), a observat o ușoară arsură la urinare. Cu două zile înainte de internare, a observat durere în flancul stâng. Cu două zile înainte de internare, a prezentat febră asociată cu frisoane și dureri severe în flanc. Ea a prezentat antecedente medicale de infecții urinare recurente în ultimii 5 ani, necesitând tratament cu antibiotice o dată pe an. A negat secreții vaginale și își termina ciclul menstrual.

Examenul fizic a arătat o tensiune arterială de 80/50 mmHg, un puls de 125 de bătăi pe minut și o temperatură de 37°C. Părea foarte bolnavă și cu dureri. Restul examenului fizic a fost normal, cu excepția unei ușoare sensibilități în unghiul costovertebral stâng. Nu s-a constatat sensibilitate suprapubiană. Examenul pelvin a fost în limite normale.

Testele de laborator au relevat un număr de leucocite de 10.200/mm³, cu 81% PMN și 2% benzi; un hematocrit de 36%; un azot ureic sanguin de 3 mg/dl; și o creatinină sanguină de 0,4 mg/dl. Analiza urinei a arătat o greutate specifică de 1,010 g/mL,

un pH de 5 și leucocite pe câmp de mare grosime (normal: 0 până la 5) și 0 până la 2 globule roșii pe câmp de mare grosime (normal). Nu au fost detectate glucoză și proteine. O cultură de urină a arătat mai mult de 10^5 E. coli , iar E. coli *a crescut în 2 din 2 hemoculturi .*

Manifestări clinice

Pacienții cu cistită prezintă adesea un debut acut de disurie (durere, furnicături sau arsuri în zona perineală în timpul sau imediat după urinare). Disuria rezultă din inflamația uretrei. În plus , pacienții trebuie să urineze frecvent, deoarece inflamația vezicii urinare duce la disconfort suprapubian atunci când vezica se dilată și poate produce spasme vezicale care interferează cu distensia vezicii urinare. Unii pacienți observă sânge în urină din cauza deteriorării inflamatorii a peretelui vezicii urinare .

Așa cum este ilustrat în Cazul 9.1, manifestările clinice ale bolilor tractului superior se suprapun cu cele ale bolilor tractului inferior (Tabelul 9.2). Cu toate acestea, pe lângă simptomele cistitei , pacienții cu pielonefrită sunt mai predispuși la febră și frisoane , durere în unghiul costovertebral , greață și vărsături și hipotensiune arterială . Anumiți factori de risc cresc probabilitatea apariției bolilor tractului superior. Pacienții cu diabet zaharat prezintă frecvent pielonefrită subacută care seamănă clinic cu cistita .

Tabelul 9.2. Simptome în bolile tractului urinar inferior și superior

Cistită	Pielonefrită
	Toate simptomele cistitei plus
Ardere	Febră
Frecvență	Frisoane
Urgență	Durere în unghiul costovertebral
Durere	Greață și vărsături
Disurie	Hipotensiune

Pacienții vârstnici sunt mai predispuși la boli ale tractului urinar superior și prezintă un risc crescut de a dezvolta bacteriemie. Pacienții cu simptome care durează mai mult de 7 zile prezintă, de asemenea, un risc crescut de pilonefrită . Atunci când tratamentul cu antibiotice pentru cistită este amânat în această perioadă , bacteriile au timp să migreze către uretere și să infecteze rinichii .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice ale infecțiilor urinare

1. Simptome suprapuse de cistită și pielonefrită.
2. Simptomele cistitei includ disurie, urinare frecventă, hematurie și disconfort suprapubian.
3. Simptomele pielonefritei includ febră și frisoane, greață și vărsături, bătăi rapide ale inimii, tensiune arterială scăzută și durere și sensibilitate la nivelul unghiului costovertebral. Boala este mai probabil să apară la
   a) pacienți diabetici (care adesea prezintă doar simptome de cistită),
   b) pacienți vârstnici (care prezintă confuzie sau somnolență) sau
   c) pacienții care prezintă simptome de cistită timp de mai mult de 7 zile.
4. Bacteriuria asimptomatică este definită ca o cultură pozitivă fără simptome și, de obicei, fără piurie.
   a) Tratați femeile însărcinate pentru a preveni greutatea mică la naștere la nou-născuți.
   b) Tratați copiii adolescenți pentru a preveni cicatrizarea rinichilor.
5. Uretrita poate fi confundată cu cistita; indicatorii comuni sunt mai puțin de 10^5 bacterii în cultură și lipsa sensibilității suprapubiene.
6. Vaginita poate semăna cu cistita; trebuie efectuat un examen pelvin dacă simptomele sunt asociate cu secreții vaginale.

O altă afecțiune clinică (mai frecventă la femeile în vârstă) se numește bacteriurie asimptomatică . Această afecțiune este definită ca o cultură de urină pozitivă fără simptome . Analiza urinei arată de obicei că nu există leucocite sau un număr nesemnificativ. Această formă de bacteriurie asimptomatică nu necesită tratament , cu excepția cazului în care pacienta este gravidă sau un copil de vârstă școlară. Tratamentul este recomandat femeilor însărcinate , deoarece acestea prezintă un risc crescut de a dezvolta pielonefrită. La copiii preșcolari , bacteriuria asimptomatică poate duce la cicatrici renale și poate interfera cu creșterea normală a rinichilor .

Uretrita (inflamația uretrei) poate fi confundată cu cistita. Principalul simptom este senzația de arsură în timpul urinării. Numărul de colonii din urocultura este mai mic de 10^5 microorganisme pe mililitru (vezi „ *Diagnostic"* mai jos) , iar pacienta nu prezintă de obicei dureri suprapubiene sau urinare frecventă. Femeile cu vaginită pot prezenta, de asemenea, senzație de arsură în timpul urinării. Prin urmare, la o femeie cu simptome sugestive pentru cistită sau uretrită însoțită de secreții vaginale , trebuie efectuat un examen pelvin pentru a exclude o infecție pelvină .

Manifestările fizice legate de o infecție a tractului urinar sunt de obicei minime . Pacienții cu cistită pot prezenta sensibilitate.
Sensibilitate suprapubiană . Pacienții cu pielonefrită sunt frecvent febrili și pot fi hipotensivi și au o frecvență cardiacă crescută . Aceștia sunt adesea bolnavi acut, având un aspect toxic . Se poate observa sensibilitate la nivelul unghiului sau flancului costovertebral , ca urmare a inflamației sau umflăturii rinichiului infectat . La pacienții vârstnici, pielonefrita și sepsisul gram-negativ pot produce confuzie și somnolență . Prin urmare , analiza urinei și urocultura trebuie întotdeauna incluse în investigațiile de laborator privind modificările acute ale stării mentale a unui pacient vârstnic.

Diagnostic

La toți pacienții trebuie efectuat un examen microscopic al sedimentelor urinare (Figura 9.1).

După curățarea temeinică a zonei perineale, trebuie obținută o probă de urină cu flux mediu și centrifugată timp de 5 minute la 2000 rpm. La examinarea cu putere mare (obiectiv de imersie în ulei de 100x), fiecare leucocit reprezintă 5 până la 10 celule per mililitru de urină . Prezența a peste 10 leucocite per câmp de putere mare este considerată anormală și indică piurie. Testul de esteraze leucocitare pe benzi reactive este rapid , sensibil și specific pentru detectarea piuriei. Cu toate acestea, pot apărea teste fals negative, iar la pacienții cu un test negativ de esteraze leucocitare și simptome sugestive pentru o infecție a tractului urinar, se recomandă analiza microscopică a urinei . Dezvoltarea cilindrilor de leucocite este o dovadă puternică de pielonefrită (o constatare rară).

Creșterea proteinelor în urină însoțește frecvent și o infecție a tractului urinar. Colorația Gram nerotată a urinei este foarte utilă și ar trebui efectuată la toți pacienții suspectați de pielonefrită. Prezența a 10^5 sau mai multe bacterii per câmp de imersie în ulei indică mai mult de 10^5 microorganisme per mililitru . Această concentrație bacteriană este puțin probabil să reprezinte contaminare și , combinată cu piurie și simptome corespunzătoare , indică o infecție activă .

Cultura de urină nu este necesară ca parte a evaluării inițiale la femeile tinere active sexual suspectate de cistită . Cu toate acestea , la toate celelalte paciente , trebuie obținută o probă pentru cultură .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul infecției tractului urinar

1. Analiza de urină trebuie efectuată la toți pacienții cu posibilă infecție a tractului urinar (ITU):
   a) Mai mult de 10 leucocite per câmp de mare putere indică piurie.
   b) O bandă de testare pentru esteraza leucocitară este de obicei sensibilă.

2. O colorație Gram a urinei fără rotație poate fi utilă ; o bacterie per câmp de mare putere indică 10^5 microorganisme per mililitru.

3. Cultura de urină necesită cuantificare pentru a diferenția contaminarea de infecția reală.
   a) Nu este necesar la femeile active sexual cu simptome precoce de cistită.
   b) Mai mult de 10^5 microorganisme pe mililitru indică o infecție. Femeile simptomatice pot avea până la 10^3 microorganisme .
   c) Ghidurile IDSA recomandă utilizarea a mai mult de 10^5 microorganisme pe mililitru ca indicator al infecției la pacienții simptomatici.
   d) Culturile trebuie prelucrate imediat.
   e) O cultură ulterioară este justificată la pacienții care prezintă o recidivă a simptomelor după terminarea tratamentului cu antibiotice.

4. Ecografia este studiul imagistic de elecție. Utilizare în
   a) pacienți cu afecțiuni ale tractului respirator superior și febră persistentă în timp ce iau antibiotice.
   b) la fete preșcolare cu o a doua infecție urinară sau la băieți sau bărbați cu o infecție urinară.

5. O pielografie intravenoasă poate fi necesară pentru a delinia mai bine defectele anatomice, dar trebuie evitată în cazul mielomului multiplu sau al insuficienței renale.

6. La pacienții care nu răspund la antibiotice, se utilizează o tomografie computerizată cu substanță de contrast pentru a exclude un abces perinefric.

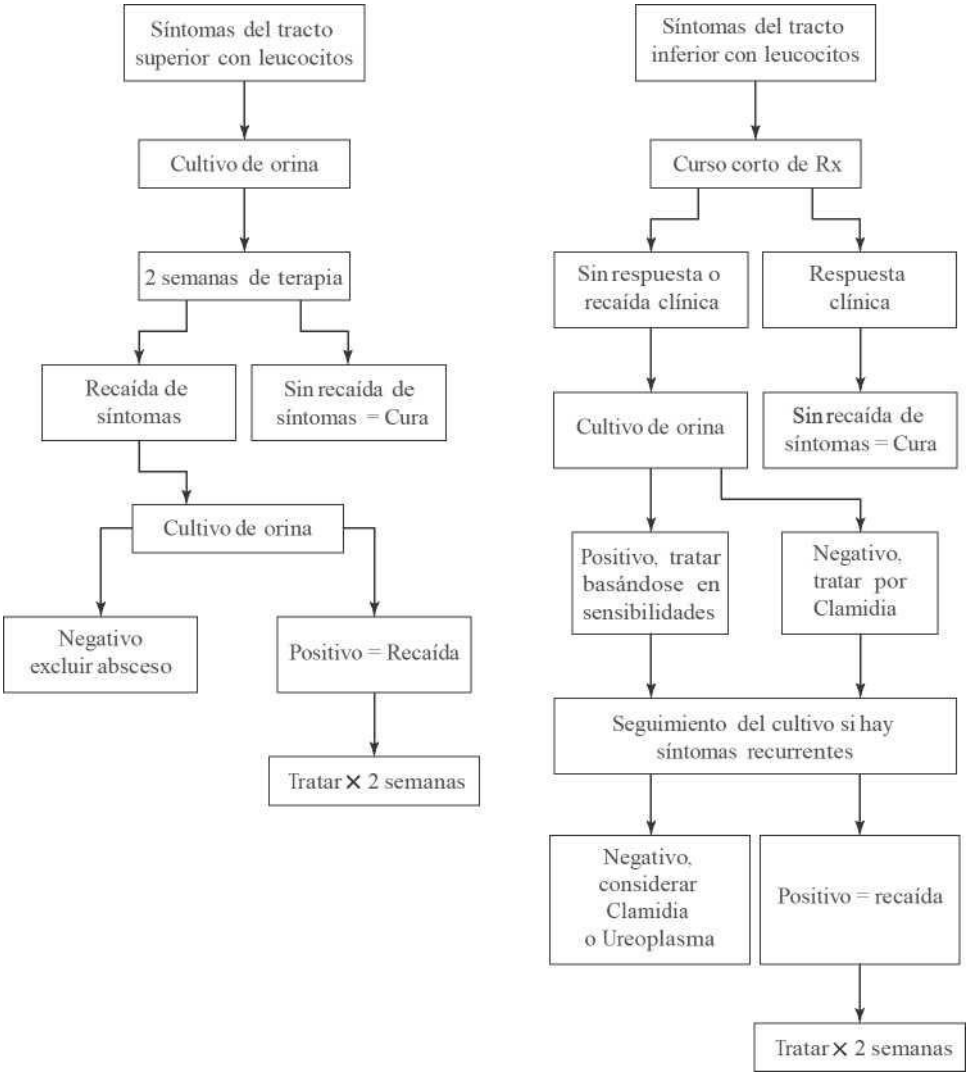

Síntomas del tracto superior con leucocitos
Cultivo de orina
2 semanas de terapia
Recaída de síntomas
Sin recaída de síntomas = Cura
Cultivo de orina
Negativo excluir absceso
Positivo = Recaída
Tratar × 2 semanas
Síntomas del tracto inferior con leucocitos
Curso corto de Rx
Sin respuesta o recaída clínica
Respuesta clínica
Cultivo de orina
Sin recaída de síntomas = Cura
Positivo, tratar basándose en sensibilidades
Negativo, tratar por Clamidia
Seguimiento del cultivo si hay síntomas recurrentes
Negativo, considerar Clamidia o Ureoplasma
Positivo = recaída
Tratar × 2 semanas

Figura 9.1. Cómo manejar una infección del tracto urinario

Urina din vezică este de obicei sterilă . Deoarece zonele uretrale și periuretrale sunt foarte dificil de sterilizat, chiar și probele obținute cu grijă sunt contaminate . Prin cuantificarea bacteriilor din urina la mijlocul fluxului urinar, à jeun, este posibilă diferențierea statistică a contaminării de infecția reală . La femei , infecția este în general asociată cu mai mult de 10^5 microorganisme pe mililitru, iar la bărbați, la care numărul de bacterii contaminante tinde să fie mai mic, s- a constatat că infecția reală este asociată cu un număr de bacterii care depășește 10^3 pe mililitru. Aceste valori statistice sunt ghiduri utile ; cu toate acestea, la o treime dintre femeile tinere cu infecții simptomatice ale tractului urinar inferior , proba poate conține mai puțin de 10^5 microorganisme . Societatea *Americană de Boli Infecțioase* (IDSA) recomandă ca, la femeile cu simptome sugestive pentru o infecție a tractului urinar, un număr de colonii de 10^3 sau mai mare să fie considerat semnificativ.

Este important ca uroculturile să fie procesate imediat sau depozitate la 4°C timp de cel mult 24 de ore înainte ca proba să fie plasată într-un mediu de creștere . Manipularea necorespunzătoare a probelor de urină face ca numărătoarea coloniilor să fie nesigură și, în aceste condiții , uroculturile cantitative nu pot fi utilizate pentru a diferenția infecția reală de contaminare . Urmărire

Culturile de urină efectuate de rutină după finalizarea terapiei nu sunt rentabile, dar o cultură de urină este indicată dacă pacientul prezintă simptome recurente de infecție a tractului urinar

la finalizarea terapiei. Pacienții cu suspiciune de cistită care prezintă simptome recurente și au o cultură de urină pozitivă după o scurtă cură de terapie (vezi „ Tratament " mai jos) sunt posibil ca aceștia să fie infectați cu un microorganism rezistent la antibiotice sau să aibă o boală a tractului respirator superior (vezi figura 9.1).

Ce pacienți ar trebui să fie supuși unor studii imagistice pentru a exclude un defect anatomic al tractului urinar?

Deoarece defectele anatomice sunt puțin probabile la femeile tinere active sexual cu cistită, studiile imagistice nu sunt recomandate la această populație . Cu toate acestea , recidiva după terapie la femei (indicând o boală a tractului urinar superior) justifică investigarea , la fel ca și probabila boală a tractului urinar superior la orice pacient. Alte situații care justifică - investigarea anatomiei tractului urinar includ o a doua infecție a tractului urinar la o fată preșcolară și o infecție a tractului urinar la un băiat sau bărbat de orice vârstă. Orice pacient cu boală a tractului urinar superior aflat sub tratament cu antibiotice, a cărui febră nu se rezolvă în 48 până la 72 de ore , trebuie evaluat pentru a exclude obstrucția anatomică .

Ecografia este recomandată ca studiu imagistic de elecție. Ecografia tractului urinar este sensibilă, specifică , ieftină și sigură. Ecografia poate detecta anomalii anatomice congenitale , pietre la rinichi , obstrucție ureterală , hidronefroză, inflamație renală și distensie a vezicii urinare . La unii pacienți poate fi necesară o pielografie intravenoasă pentru a delinia mai bine anomaliile anatomice observate pe ecografie. Pentru a exclude diagnosticul unui abces penian , trebuie luată în considerare și o tomografie computerizată (CT) cu substanță de contrast la pacienții care nu răspund la antibiotice. În cazul insuficienței renale sau al mielomului multiplu , substanța de contrast intravenoasă exacerbează adesea disfuncția renală și trebuie evitată .

Tratament

BOALA TRACTULUI INFERIOR

de scurtă durată (Tabelul 9.3) este în general recomandată - pentru bolile tractului tractului inferior. Deși o singură doză de terapie poate fi eficientă , regimul prescris fi

se recomandă tratament cu antibiotice timp de trei zile . În general , metotrexat - sulfametoxazol, cefalexină, cefpodoximă proxetil, norfloxacină sau ciprofloxacină sunt tratamente eficiente. Terapia de scurtă durată s-a dovedit, de asemenea, eficientă la femeile în vârstă cu cistită. În regiunile cu o incidență ridicată a *E. coli* rezistentă la TMP-SMX , se recomandă administrarea de nitrofurantoină timp de șapte zile ca regim de economisire a fluorochinolonelor pentru cistita necomplicată . Terapia de scurtă durată nu trebuie utilizată la bărbați, la pacienții cu simptome ale tractului tractului superior , la femeile ale căror simptome au durat mai mult de 7 zile sau la pacienții diabetici (care au frecvent pielonefrită cronică cu simptome ale tractului tractului inferior) .

BOALA TRACTULUI SUPERIOR

Pacienții cu afecțiuni ale tractului respirator superior trebuie să primească un tratament mai lung . Sunt necesare două săptămâni de antibiotice . Dacă pacientul nu prezintă toxicitate și nu a vărsat, se pot administra antibiotice orale .
Recomand o fluorochinolonă pentru terapia empirică . Dacă se identifică un agent specific și ...
sensibilități , atunci se pot utiliza TMP-SMX, cefpodoximă axe- tel sau amoxicilină-clavulanat .

Pacienții cu suspiciune de bacteriemie (febră mare, frisoane însoțite de tremurături, hipotensiune arterială) și pacienții cu greață și vărsături trebuie spitalizați pentru terapie antibiotică intravenoasă . Colorația Gram relevă de obicei bacili gram - negativi . Mai multe scheme de tratament cu antibiotice sunt eficiente. Ciprofloxacina intravenoasă s - a dovedit superioară TMP-SMX intravenos . Alte scheme de tratament eficiente includ gentamicina sau tobramicina , o cefalosporină de generația a treia (ceftriaxona) sau aztreonam .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul infecțiilor tractului urinar

1. Cistită: tratament scurt, 3 zile (excepții: copii și bărbați , pacienți diabetici, femei cu simptome care durează mai mult de 7 zile și vârstnici)
   a) Trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX)
   b) Ciprofloxacină sau levofloxacină
   c) Cefpodoximă proxetil
   d) Ciprofloxacină

2. Pielonefrită cu complicații: 2 săptămâni (neseptică , fără vărsături, se pot administra antibiotice orale)
   a) Fluorochinolona este preferată pentru terapia empirică
   b) Dacă există sensibilități cunoscute: TMP-SMX, cefpodoximă proxetil sau amoxicilină-clavulanat

3. Dacă se suspectează bacteriemie (frisoane, septicemie, hipotensiune arterială, vărsături): spitalizare, administrare intravenoasă de antibiotice
   a) Cefalosporină de generația a treia (cef-triaxonă)
   b)
   Ciprofloxacină c) Gentamicină
   d) Aztreonam

4. Pacient foarte bolnav: de obicei tratat cu un aminoglicozid și un al doilea antibiotic
   a) Cefepimă
   b) Ciprofloxacină sau levofloxacină
   c) O penicilină anti-pseudomonală
d) Un ca^

Tabelul 9.3. Terapie empirică pentru infecția tractului urinar

Medicament	Doza	Durată (zile)
Cistită necomplicată: tratament oral		
Levofloxacină	250 mg la fiecare 24 de ore	3
Ciprofloxacină	100 și 250 mg c/12 ore și 500 mg c/24 ore	3
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg la fiecare 12 ore	3
Trimetoprim	100 mg la fiecare 12 ore	3
Cefpodoximă proxetil	100 mg la fiecare 12 ore	3-7
Macrocristales de nitrofurantoína	50 mg la fiecare 6 ore	7
Macrocristale de nitrofurantoină monohidrat	100 mg c/12h	7
Amoxicilină-clavulanat	500 mg la fiecare 12 ore	7
Pielonefrită necomplicată: tratamente orale		
Ciprofloxacină	500 mg la fiecare 12 ore	14
Ciprofloxacină XR	1000 mg la fiecare 24 de ore	
Levofloxacină	250 până la 500 mg la fiecare 24 de ore	
Ofloxacină	200 până la 300 mg la fiecare 12 ore	
Norfloxacină	400 mg la fiecare 12 ore	
Lomefloxacină	400 mg la fiecare 12 ore	
Enoxacină	400 mg la fiecare 12 ore	
Pielonefrită necomplicată: scheme orale (sensibilități cunoscute)		
Trimetoprim-sulfametoxazol	160/800 mg la fiecare 12 ore	14
Cefpodoximă proxetil	100 mg la fiecare 12 ore	
Amoxicilină-clavulanat	500 mg la fiecare 12 ore	
Ceftriaxonă	1 gc/24 h	
Pielonefrită necomplicată: scheme de tratament intravenos		
Ciprofloxacină	200 până la 400 mg la fiecare 12 ore	14
Levofloxacină	250 până la 500 mg la fiecare 24 de ore	
Ofloxacină	200 până la 400 mg la fiecare 12 ore	
Gentamicină (± ampicilină)	3 până la 5 mg/kg la fiecare 24 de ore	
Ampicilină (+ gentamicină)	1 până la 2 gc/6 h	
Aztreonam	1 gc/8 până la 12 ore	
Pielonefrită cu complicații: scheme de tratament intravenos (dacă sunteți prea bolnav , utilizați terapie combinată; vezi textul)		
Cefepimă	1 gc/12 h	14
Ciprofloxacină	400 mg la fiecare 12 ore	
Levofloxacină	500 mg la fiecare 24 de ore	
Ofloxacină	400 mg la fiecare 12 ore	
Gentamicină (+ ampicilină)	3 până la 5 mg/kg la fiecare 24 de ore	
Ampicilină (+ gentamicină)	1 până la 2 gc/6 h	
Ticarcilină-clavulanat	3,2 gc/8 h	
Piperacilină-tazobactam	3,375 g c/6 până la 8 h	
Imipenem-cilastatină	250 până la 500 mg la fiecare 6 până la 8 ore	

" A se utiliza dacă *se* suspectează *prezența enterococului . "*

PUNCTE CHEIE

infecțiilor

tractului urinar

1. Golirea vezicii urinare sau administrarea unei singure doze de trimetoprim-sulfametoxazol după actul sexual reduce infecțiile tractului urinar (ITU) la femei.
2. La pacienții cu defecte anatomice predispuși la infecții urinare, se utilizează o doză zilnică mică de trimetoprim-sulfametoxazol sau nitrofurantoină.
3. Profilaxia antibiotică nu este recomandată pentru cateterele vezicale.

șoc septic mai sever , care pune viața în pericol , un aminoglicozid trebuie combinat cu o cefalosporină de a patra generație , o penicilină antipseudomonală (ticarcilin-clavulanat sau piperacilină-tazobactam) sau un carbapenem (vezi Capitolul 2).

Dacă pacientul prezintă o recidivă, trebuie repetat un tratament de 2 săptămâni. Dacă apare o recidivă după al doilea tratament , atunci trebuie administrat un tratament de 4 până la 6 săptămâni. Toți pacienții care prezintă recidivă trebuie evaluați pentru posibile defecte anatomice sau afecțiuni oculare .

Prevenirea

Pacienții cu recurențe simptomatice frecvente trebuie să primească terapie preventivă . La femeile active sexual , urinarea imediată după actul sexual este adesea utilă . Administrarea unei doze unice de TMP-SMX imediat după actul sexual este și mai eficientă . La copii și la alți pacienți cu defecte anatomice , o doză mică (1/2 comprimat) de TMP-SMX zilnic sau 50 mg de nitrofurantoină zilnic elimină de obicei infecția recurentă . Profilaxia antibiotică pentru pacienții cu catetere vezicale interne este ineficientă și selectează doar agenți patogeni rezistenți la antibiotice .

PROSTATITĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

Prostatita acută poate duce la sepsis și necesită terapie antibiotică empirică.

Cauze și patogeneză

Bacteriile Gram-negative sunt cea mai frecventă cauză a prostatitei . E. *coli este* cea mai frecventă , urmată de *Klebsiella , Proteus și* (mai rar) Pseudomonas , *speciile de Enterobacter* și *Serratia marcescens .* Infecția prostatei este de obicei asociată cu o infecție a tractului urinar (ITU) *și* poate servi drept rezervor pentru ITU recurente . Cu excepția enterococilor , agenții patogeni Gram-pozitivi sunt mai puțin frecventi. Au *fost raportate* și cazuri de prostatită cauzată de specii de Staphylococcus . Cauza prostatitei *cu* cultură negativă nu a fost clarificată. *Chlamydia* este o posibilă cauză în aceste cazuri.

Mecanismul prin care bacteriile ajung de obicei la prostată este refluxul urinei infectate. Prostata conține o substanță antibacteriană puternică numită factor antibacterian prostatic (PCA) . Producția acestui compus care conține zinc este redusă considerabil în timpul prostatitei , permițând creșterea activă a bacteriilor. Infecția rezultă din afluxul de leucocite polimorfonucleare (PMN), edem, descuamare intraductală și necroză celulară.

Simptome și constatări clinice

Pacienții cu prostatită bacteriană acută prezintă febră, frisoane , disurie și urinare frecventă.

PUNCTE CHEIE

Despre prostatită

1. Cauzată în principal de microorganisme enterice gram-negative:
   a) *Escherichia coli* este cea mai frecventă.
   b) *Klebsiella* și *Proteus* sunt, de asemenea, cultivate *;* speciile *de Pseudomonas , Enterobacter* și *Serratia* sunt mai puțin frecvente.
   c) Agenții patogeni Gram-pozitivi sunt mai puțin comuni, cu excepția enterococilor.
2. Patogeneza este neclară:
   a) Reflux uretral [adesea legat de o infecție a tractului urinar (ITU)]
   b) Epuizarea factorului antibacterian prostatic
3. Manifestări clinice:
   a) Prostatită acută: febră, frisoane, disurie și urinare frecventă; obstrucție a cailor urinare. Sensibilitate la nivelul prostatei (nu masați, poate precipita bacteriemie).
   b) Prostatită cronică: subfebră, mialgie și artralgie, infecții urinare recurente
4. Diagnostic: prin urocultură sau hemocultură, sau ambele
5. Tratament:
   a) Boală acută: trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-STX) sau ciprofloxacină
   b) Boală cronică: terapie prelungită cu TMP-STX sau ciprofloxacină (6 până la 12 săptămâni); poate necesita prostatectomie. Dacă prostata devine prea inflamată , se poate dezvolta obstrucție a căilor urinare. La examenul fizic , pacientul apare adesea septic și are febră mare . Se observă frecvent o

sensibilitate moderată în regiunea suprapubiană . La examenul rectal , prostata este excesiv de sensibilă și mărită difuz.

prostatita cronică , simptomele pot fi subtile. Cele mai frecvente plângeri sunt durerile de spate, febra ușoară, mialgia și artralgia. Acești pacienți prezintă frecvent infecții urinare recurente .

Diagnostic

În prostatita bacteriană acută, masajul prostatei inflamate este contraindicat din cauza riscului ridicat de precipitare a - bacteriemiei . Agentul cauzal poate fi de obicei identificat prin urocultură. Hemoculturile pot fi , de asemenea, pozitive. Diagnosticul și tratamentul prostatitei cronice sunt dificile și cel mai bine gestionate de un urolog cu experiență. Se utilizează culturi cantitative ale primei urine eliminate, urinei de la mijlocul fluxului urinar și probei de masaj prostatic sau ale probei de urină de masaj .

PUNCTE CHEIE

uretrita prostatică , se recomandă următoarele pentru a

1. Cauze:
   a) *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae* sunt asociate cu o secreție purulentă.
   b) *Ureaplasma urealyticum* și cauzele neinfecțioase - nu sunt purulente.
2. Semne și simptome:
   a) Senzație de arsură la urinare, dar cu urină concentrată după consumul de alcool
   b) Pete pe lenjerie intimă, mucus în urină.
   c) Canal eritematos, secreție lăptoasă a penisului
3. Diagnostic:
   a) În principal prin testarea ADN-ului
   b) Colorație Gram: În gonoree, aproape întotdeauna se găsesc diplococi gram-negativi intracelulari ; o colorație Gram negativă indică uretrita nongonococică (NGU).
   c) Culturile *de N. gonorrhoeae* care utilizează 5% CO_2 trebuie plantate imediat.
4. Tratament:
   a) Cefalosporină de generația a treia sau o fluorochinolonă pentru gonoree
   b) Macrolide, tetracicline, fluorochinolone sau sparfloxacină pentru NGU

■ BOLI CU TRANSMISIUNE SEXUALĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

Aceste infecții (de obicei de la pacienții ambulatori) pot provoca disconfort semnificativ, dar rareori pun viața în pericol .

Infecțiile cu transmitere sexuală (ITS) reprezintă o problemă frecventă în ambulatoriu și justifică măsuri continue de sănătate publică , inclusiv educație și urmărirea contactelor. Incidența acestor infecții crește atunci când există reduceri în bugetul public de sănătate . Importanța depistării agresive a cazurilor și a tratamentului timpuriu nu poate fi supraestimată .

URETRITĂ

Cauze

Uretrita poate fi cauzată de *Chlamydia trachomatis* și *Neisseria gonorrhoeae* . Aceste infecții sunt înrudite .

diferența cistita și uretra de prostatita cronică .

Tratament

Terapia empirică inițială pentru prostatita bacteriană acută trebuie să includă acoperirea Enterobacteriaceae. Ciprofloxacină sau TMP -SMX în dozele recomandate în tabel . 9.3 sunt utile . Odată ce rezultatele culturilor sunt disponibile , tratamentul poate fi modificat. Terapia trebuie prelungită timp de 4 până la 6 săptămâni. Trebuie reținut faptul că aproape toate antibioticele nu penetrează mediul lipofil și acid al prostatei ; cu toate acestea, așa cum se observă în meningită, inflamația marcată din prostatita acută permite penetrarea antibioticelor . Pacienții răspund de obicei rapid la terapia intravenoasă, permițând trecerea la un regim oral .

prostatita cronică , penetrarea antibioticelor este esențială pentru un tratament eficient . Trimetoprimul este liposolubil și penetrează ușor în prostată . Fluorochinolonele s-au dovedit eficiente în tratamentul prostatitei cronice . Tratamentul trebuie să fie pe termen foarte lung . Terapia cu TMP-SMX oral (un comprimat dublu de două ori pe zi) sau cu o fluorochinolonă (ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi) trebuie continuată timp de 6 până la 12 luni. Recăderile sunt frecvente și poate fi necesară prostatectomia .

cu secreții purulentă sau mucoasă la bărbați și piurie la femei. *Ureaplasma urealyticum* și cauze neinfecțioase (traumatisme, alergii și chimice) pot, de asemenea, să ducă la simptome de uretrită, dar nu sunt asociate cu piurie.

Simptome

Pacienții cu uretră prezintă adesea arsuri în timpul urinării, dar nu prezintă alte simptome . Severitatea disuriei variază foarte mult . Arsura se poate agrava la urinarea concentrată sau după consumul de alcool. Acest simptom este adesea însoțit de secreții uretrale, care pătează frecvent lenjeria intimă. Secrețiile uretrale pot varia foarte mult în cantitate și culoare și pot fi în principal purulentă sau pot conține și cantități semnificative de mucus. Unii pacienți observă mucus filant în urină.

Constatări clinice

Examinarea relevă eritemul meatului uretral, iar prelevarea de material din uretră duce adesea la producerea unui material purulent care poate fi cultivat, utilizat pentru analiza ADN-ului și aplicat pe o lamă colorată cu Gram . Dacă nu se pot exprima secreții , se poate introduce un tampon uretral mic cu alginat de calciu la cel puțin 2 cm în uretra. Deoarece pacienții cu uretrită au frecvent boli cu transmitere sexuală multiple , zona perineală , ganglionii limfatici inghinali și vaginul sau penisul trebuie examinate cu atenție pentru leziuni membranare la nivelul pielii și mucoasei (vezi subsecțiunea despre sifilis mai târziu în acest capitol) .

Diagnostic

Colorația Gram a secrețiilor uretrale este foarte utilă . Găsirea a mai mult de 4 PMN per câmp de imersie în ulei este întotdeauna anormală și se observă în aproape toate cazurile de uretră simptomatică . În aproape toate cazurile de uretră gonococică , în PMN se observă diplococi gram-negativi . Absența bacteriilor intracelulare sugerează cu tărie uretra nongonococică (NGU) , care este cauzată în principal de *C. trachomatis* .

Analiza urinei a primilor 10 ml de urină, urmată de o probă de flux mediu, este utilă pentru diferențierea cistitei de uretrită. Găsirea unui număr mai mare de PMN-uri în prima probă de micțiune comparativ cu proba de flux mediu sugerează puternic un diagnostic de uretrită . La pacienții cu cistită, același număr de PMN-uri ar trebui să fie găsit în ambele probe . În multe clinici pentru boli cu transmitere sexuală , sondele ADN din probele uretrale sau de urină sunt utilizate *pentru* a diagnostica N. *gonorrhoeae și C. trachomatis* . Cultura *uretrală este rar utilizată* astăzi pentru a diagnostica *N. gonorrhoeae* . - *Neisseria necesită 5* % CO2 și , deoarece microorganismul nu tolerează seceta , specimenele trebuie cultivate imediat pe plăci de agar selective Thayer-Martin . Cultura pentru *U. urealyticum* este problematică și nu este recomandată. Astăzi , diagnosticul acestui agent patogen este de obicei prezumtiv și se bazează pe constatări clinice. Trebuie reținut faptul că mulți pacienți cu uretră gonococică au și uretrită urinară uretrală (UGU) .

Tratament

se identifică *N. gonorrhoeae ,* se recomandă tratamentul.

Se recomandă tratamentul cu o cefalosporină de generația a treia sau o fluorochinolonă (vezi tabelul 9.4) . Din cauza probabilității mari de administrare concomitentă DE NGU , în aproape toate cazurile, acest regim trebuie însoțit de azitromicină sau doxiciclină (pentru dozaj, vezi tabelul 9.4). Aproape 10% din cazurile de *U. urealyticum sunt rezistente la doxiciclină. Dacă uretrita este refractară la doxiciclină, atunci* tratamentul specific este o macrolidă , o fluorochinolonă sau sparfloxacină .

BOALA INFLAMATORIE PELVINĂ

Cauze și patogeneză

Boala inflamatorie pelvină (BIP) este în principal o boală a femeilor tinere , active sexual . Este cea mai frecventă boală ginecologică care este tratată

PUNCTE CHEIE

Despre cauzele și patogeneza bolii inflamatorii pelvine

1. Este cauzată în principal de *Neisseria gonorrhoeae* și *Chlamydia trachomatis.* Alți agenți patogeni mai puțin comuni includ

a) *Streptococcus pyogenes* și *Haemophilus influenzae* (mai frecvent însoțite de gonoree și chlamydia).

b) Streptococi de grup B, *Escherichia coli* , specii *de Klebsiella , Proteus mirabilis* și anaerobi (cei mai puțin frecvenți).

2. Canalul cervical împiedică de obicei flora vaginală să invadeze endometrul.

a) Menstruația permite bacteriilor să treacă prin colul uterin; boala inflamatorie pelvină (BIP) începe de obicei la 7 zile după menstruație.

b) Întârzierea tratamentului uretritei duce la boli inflamatorii pelvine (15% din cazuri progresează spre boli inflamatorii pelvine).

3. Factori de risc pentru bolile inflamatorii pelvine (BIP):

a) Tinerii (adolescentele active sexual sunt cele mai expuse riscului)

b) Mai mulți parteneri sexuali

c) Contextul anterior al PID

Tabelul 9.4. Scheme de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală conform *Ghidurilor CDC* 2006 (ghidul CDC 2006)

Medicament	Doza	Eficacitate relativă	Comentarii
	Uretrita gonococică		
Cefiximă	400 mg PO o dată	Linia frontului	
Ceftriaxonă	125 mg intramuscular o dată	Linia frontului	Un anumit disconfort la injecția intramusculară
Ciprofloxacină	500 mg PO o dată	Linia frontului	Rezistență crescută la fluorochinolone în Honolulu, Hawaii
Ofloxacină	400 mg PO o dată		
Levofloxacină	250 mg PO o dată (500 mg la fiecare 24 de ore pentru boala diseminată)		
Se combină cu azitromicină sau doxiciclină	2 g PO o dată 100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 7 zile		
Spectinomicină	2 g intramuscular o dată	Opțional	
Cefizoximă	500 mg intramuscular o dată	Opțional	
Cefoxitină cu probenecid	2 g intramuscular 1 g PO o dată	Opțional	
	Boala gonococică diseminată		
Ceftriaxonă	1 g intravenos sau intramuscular la fiecare 24 de ore	Linia frontului	Continuați timp de 24 până la 48 de ore; după ameliorarea clinică, treceți la un tratament oral pentru a completa un minim de 7 zile
Cefotaximă sau ceftizoximă	1 g intravenos la fiecare 8 ore	Opțional	Aceeași durată și regim PO ca și pentru ceftriaxonă
Ciprofloxacină sau ofloxacină sau levofloxacină	400 mg intravenos la fiecare 12 ore 400 mg intravenos la fiecare 12 ore	Opțional	Aceeași durată și regim PO ca și pentru ceftriaxonă
Spectinomicină	2 g intramuscular la fiecare 24 de ore	Opțional	Aceeași durată și regim PO ca și pentru ceftriaxonă
	Uretrita nongonococic		
Azitromicină	1 g PO o dată	Linia frontului	
Doxiciclină	100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 7 zile	Linia frontului	
Eritromicină bază	500 mg oral la fiecare 6 ore timp de 7 zile	Opțional	
Ofloxacină	300 mg oral la fiecare 12 ore timp de 7 zile	Opțional	
Levofloxacină	500 mg oral la fiecare 24 de ore timp de 7 zile	Opțional	
Amoxicilină	500 mg oral la fiecare 8 ore timp de 7 zile	Opțional	Numai în timpul sarcinii
Metronidazol plus azitromicină	2 g PO o dată 1 g PO o dată		Se utilizează în cazul uretritei recurente pentru tratarea *Trichomonas vaginalis*
	Boala inflamatorie pelvină: scheme de administrare intravenoasă		
(A) Cefotetan sau cefoxitină plus doxiciclină	2 g intravenos la fiecare 12 ore 2 g intravenos la fiecare 6 ore	Linia frontului	Continuați timp de 24 de ore după ameliorare

(Continúa)

Tabelul 9.4. *(Continuare)*

Medicament	Doza	Eficacitate relativă	Comentarii
Boala inflamatorie pelvină: scheme de administrare intravenoasă			
(B) Clindamicină plus gentamicină	900 mg intravenos la fiecare 8 ore 1,5 mg/kg intravenos la fiecare 8 ore 7 mg/kg intravenos la fiecare 24 de ore	Linia frontului	Continuați administrarea intravenoasă timp de 24 de ore după ameliorare, apoi treceți la clindamicină 450 mg oral la fiecare
Ofloxacină sau levofloxacină cu sau fără metronidazol	400 mg intravenos la fiecare 12 ore 500 mg intravenos la fiecare 24 de ore 500 mg intravenos la fiecare 8 ore	Opțional	Metronidazolul adaugă o acoperire anaerobă
Ampicilină/sulbactam,	3 g intravenos la fiecare 6 ore 100 mg intravenos sau oral la fiecare 12	Opțional	
Boala inflamatorie pelvină: regimuri „orale”			
(A) Ofloxacină sau levoloxacină cu sau fără metronidazol	400 mg oral la fiecare 12 ore 500 mg oral la fiecare 24 de ore 500 mg oral la fiecare 12 ore timp de 14	Linia frontului	
(B) Ceftriaxonă sau cefoxitină plus doxiciclină cu sau fără metronidazol	250 mg intramuscular o dată 2 g intramuscular + probenecid 1 g 100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 14 zile	Linia frontului	Metronidazolul adaugă o acoperire anaerobă
Ulcere genitale: Herpes simplex: primul episod			
Aciclovir	400 mg oral la fiecare 8 ore timp de 7	Linia frontului	Mai puțin costisitor
Aciclovir	200 mg PO de 5 ori pe zi, timp de 7	Linia frontului	Mai puțin costisitor
Famciclovir	250 mg oral la fiecare 8 ore timp de 7	Linia frontului	
Valaciclovir	1 g PO la fiecare 12 ore timp de 7 până	Linia frontului	
Ulcere genitale: Herpes simplex: terapie episodică, HIV- negativ			
Aciclovir	La fel ca în primul episod, timp de 5 zile	Linia frontului	Mai puțin costisitor
Aciclovir	800 mg la fiecare 12 ore timp de 5 zile	Linia frontului	Mai puțin costisitor
Aciclovir	800 mg la fiecare 8 ore timp de 2 zile	Linia frontului	
Famciclovir	125 mg la fiecare 12 ore timp de 5 zile	Linia frontului	
Famciclovir	1000 mg la fiecare 12 ore timp de 1 zi	Linia frontului	
Valaciclovir	500 mg oral la fiecare 12 ore timp de 3	Linia frontului	
Valaciclovir	1 gc/24 h timp de 5 zile	Linia frontului	
Ulcere genitale: Herpes simplex: terapie episodică, HIV-pozitiv			
Aciclovir	La fel ca în primul episod, timp de 5 până la 10 zile	Linia frontului	Mai puțin costisitor
Famciclovir	500 mg PO c/12 h timp de 5 și 10 zile	Prima linie	
Valaciclovir	1 g PO c/12 h timp de 5 și 10 zile	Prima linie	
Ulcerele genitale: Herpes simplu: terapia supresiva diaria, HIV-neg ativo			
Aciclovir	400 mg PO la fiecare 12 ore	Prima linie	Mai puțin costisitor
Famciclovir	250 mg PO la fiecare 12 ore	Prima linie	
Valaciclovir	500 mg PO la fiecare 24 de ore	Prima linie	
Valaciclovir	1 g PO c/24 h	Prima linie	

(Continúa)

Tabelul 9.4. *(Continuare)*

Medicament	Doza	Eficacitate relativă	Comentarii
	Ulcere genitale: Herpes simplex: terapie supresiva zilnică, HIV- pozitiv		
Aciclovir	400 până la 800 mg la fiecare 12 ore la	Linia frontului	Mai puțin costisitor
Famciclovir	500 mg la fiecare 12 ore	Linia frontului	
Valaciclovir	500 mg la fiecare 12 ore	Linia frontului	
	Ulcere genitale:		
Azitromicină	1 g PO o dată	Linia frontului	Mai convenabil
Ceftriaxonă	250 mg intramuscular o dată	Linia frontului	Injecție intramusculară dureroasă
Ciprofloxacină	500 mg oral la fiecare 12 ore timp de 3	Linia frontului	
Eritromicină bază	500 mg oral la fiecare 6 ore timp de 7	Linia frontului	Mai puțin convenabil
	***Ulcere genitale:* limfogranulom venerum**		
Doxiciclină	100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 21	Linia frontului	
Eritromicină bază	500 mg oral la fiecare 6 ore timp de 21	Linia frontului	Nu există informații disponibile despre
	Donovanoză		
Doxiciclină	100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 21	Linia frontului	
Ciprofloxacină	750 mg la fiecare 12 ore timp de 21 de	Opțional	
Eritromicină bază	500 mg la fiecare 6 ore timp de 21 de	Opțional	
Azitromicină	1 g PO săptămânal x 3	Opțional	
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 comprimat cu concentrație dublă, administrat oral, la fiecare 12 ore, timp	Opțional	
	Sifilis: primar și secundar		
Penicilina benzatinică	2,4 × ¹⁰⁶ Ieri te rog să fii o dată pe net	Linia frontului	Tratament săptămânal nou pentru 3 doze
Doxiciclină	100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 14	Opțional	Pentru pacienții alergici la penicilină
Tetraciclină	500 mg oral la fiecare 6 ore timp de 14	Opțional	Pentru pacienții alergici la penicilină
Azitromicină	2 g PO o dată	Opțional	Pentru pacienții alergici la penicilină; mai puțin eficient, necesită monitorizare atentă
	Sifilis latent: precoce (mai puțin de un an)		
Penicilina benzatinică	2,4 × ¹⁰⁶ Ieri te rog să fii o dată pe net	Linia frontului	
	Sifilis latent: tardiv sau terțiar (cu excepția neurosifilisului)		
Penicilina benzatinică	2,4 × ¹⁰⁶ Unități IM săptămânale x 3	Linia frontului	
	Sifilis latent: neurosifilis		
Penicilină G apoasă	3 până la 4 x ¹⁰⁶ U IV la fiecare 4 ore	Linia frontului	
Penicilină cu procaină plus probenecid	2,4 × ¹⁰⁶ U IM c/24 h 500 mg oral la fiecare 6 ore timp de 10	Linia frontului	Un regim dureros
Ceftriaxonă	2 g intravenos la fiecare 24 de ore timp	Opțional	
	Vaginoză bacteriană		
Metronidazol	500 mg oral la fiecare 12 ore timp de 7	Linia frontului	
Gel de metronidazol	Un aplicator plin (5 g)	Linia frontului	
	Trichomoniaza		
Metronidazol	2 g PO o dată	Linia frontului	
Tinidazol	2 g PO o dată	Linia frontului	
Metronidazol	500 mg la fiecare 12 ore timp de 7 zile	Opțional	

în camerele de gardă, cu aproximativ 1 milion de cazuri diagnosticate anual în Statele Unite . Boala este cauzată de răspândirea microbilor cervicali la endometru, trompele uterine, ovare și structurile pelvine din jur .

Vaginul conține diverse microorganisme, *Lactobacillus fiind* predominant . Canalul endocervical servește ca o barieră protectoare care împiedică flora vaginală să pătrundă în tractul genital superior și menține un mediu steril . Menstruația permite florei vaginale să traverseze această barieră și, prin urmare, aproape toate cazurile de boli inflamatorii pelvine (BIP) încep în termen de 7 zile de la menstruație . Se crede acum că aproape toate cazurile de BIP dobândite în comunitate sunt transmise sexual .

Microorganismele care cauzează cel mai frecvent boala inflamatorie pelvină (BIP) sunt *N. gonorrhoeae și C. trachomatis* . Dacă tratamentul uretritei este întârziat, infecția zonei vaginale se poate răspândi în uter și poate provoca BÎP. Aproape 15% din cazurile de uretrită gonococică și chlamidiană progresează spre BIP. Acești doi agenți patogeni pot fi însoțiți de creșterea excesivă a altor microorganisme patogene , cel mai frecvent Streptococcus *pyogenes și Haemophilus influenzae* . Alți agenți patogeni includ streptococi *de grup B , E. coli ,* specii *de Klebsiella , Proteus mirabilis și* anaerobi (în principal *Bacteroides , Prevotella , Peptococcus și* specii *de Peptostreptococcus*).

Factorii care cresc riscul de boli inflamatorii pelvine includ vârsta fragedă (adolescentele active sexual au o incidență mai mare), partenerii sexuali multipli și antecedentele de boli inflamatorii pelvine . Utilizarea prezervativelor și a spermicidelor protejează împotriva acestei infecții . Inserarea unui STERILET nu crește riscul de boli inflamatorii pelvine la femeile aflate în relații monogame stabile .

Simptome și constatări clinice

Durerea abdominală inferioară este cea mai frecventă plângere în rândul femeilor cu boală inflamatorie pelvină (BIP). Durerea apare adesea în timpul sau imediat după menstruație . Durerea se poate agrava în cazul activităților intense sau al actului sexual . Aproape o treime dintre femei prezintă sângerări uterine. Alte plângeri frecvente includ febra și secrețiile vaginale .

La examenul fizic , doar jumătate dintre pacienți prezintă febră. Examenul abdominal relevă de obicei sensibilitate bilaterală în cadranul inferior. Pot fi prezente și sensibilitate de rebound sau zgomote intestinale hipoactive. Sensibilitatea în cadranul superior sugerează dezvoltarea perihepatitei (sindromul Fitz-Hugh-Curtis), care se observă în 10% din cazuri. La examenul pelvin , sensibilitatea la mișcarea cervicală și secreția endocervicală purulentă oferă dovezi puternice ale bolii inflamatorii pelvine (BIP). De asemenea , trebuie să fie prezentă sensibilitatea anexală și uterină, altfel diagnosticul de BIP trebuie pus la îndoială . Sensibilitatea este de obicei simetrică în BIP necomplicată . Constatarea unei sensibilități crescute la nivelul unei anexe sau palparea unei mase la nivelul unei anexe ar trebui să ridice suspiciunea de BIP.

PUNCTE CHEIE

bolii

inflamatorii pelvine

1. Dureri în abdomenul inferior în timpul sau imediat după menstruație,
   a) Se agravează atunci când se fac mișcări de tremurături.
   b) însoțită de sângerări vaginale (o treime din cazuri) și
   c) Adesea este însoțită de secreții vaginale.
2. În cadrul examenului fizic
   a) doar jumătate dintre pacienți au febră.
   b) Există sensibilitate bilaterală în cadranele inferioare și sensibilitate bilaterală a colului uterin, uterului și anexelor.
   c) Sensibilitatea în cadranul superior drept indică sindromul Fitz-Hugh-Curtis.
   d) Sensibilitatea localizată la nivelul unei anexe sugerează un abces tubo-ovarian.

abces tubo- ovarian . Trebuie luate în considerare și alte afecțiuni cu manifestări clinice similare (apendicită, sarcină ectopică , diverticulită, torsiune anexială , ruptură sau hemoragie a unui chist ovarian, nefrolitiază , pancreatită și perforație intestinală).

Diagnostic

În timpul evaluării inițiale , trebuie efectuat un test de sarcină pentru a exclude posibilitatea unei sarcini tubo-ovariene . De asemenea, trebuie efectuată o hemoleucogramă completă , deși un număr crescut de leucocite periferice se observă doar în jumătate din cazurile de boli inflamatorii invazive (BIP). Rata de sedimentare a eritrocitelor și nivelul proteinei C reactive sunt indicatori mai fiabili ai inflamației , iar valorile normale fac diagnosticul de BIP puțin probabil . O analiză de urină este recomandată în toate cazurile pentru a exclude cistita sau pielonefrita. Piuria poate fi prezentă și la pacientele cu uretrită și BIP; prin urmare, dacă se suspectează uretrită, o primă micțiune trebuie comparată cu proba de urină la jumătatea fluxului, așa cum este descris în cazul uretritei .

Examinarea microscopică a secrețiilor vaginale relevă de obicei mai mult de 3 leucocite per câmp de mare putere și s-a dovedit a **fi sensibilă (** 80%) pentru bolile inflamatorii pelvine (BIP). Cu toate acestea, și alte boli pot provoca secrеții purulentă , conferind testului o specificitate scăzută (aproximativ 40%). Testarea pentru chlamydia și gonoree trebuie, de asemenea, efectuată la toate pacientele suspectate de BIP. Ecografia TREBUIE efectuată la pacientele suspectate de abces tubo-ovarian . Laparoscopia are o specificitate ridicată pentru BIP, dar sensibilitatea sa este scăzută.

PUNCTE CHEIE

Despre diagnosticul și tratamentul

bolii inflamatorii pelvine

1. Nu există un test specific disponibil pentru boala inflamatorie pelvină (BIP); diagnosticul este de obicei clinic:
   a) Rata de sedimentare a eritrocitelor și proteina C reactivă sunt crescute. Valorile normale fac diagnosticul puțin probabil.
   b) În examinarea exudatului vaginal, mai mult de 3 - leucocite per câmp de mare putere reprezintă o sensibilitate de 80% și o specificitate de 40%.
2. Un diagnostic definitiv poate fi pus prin intermediul
   a) O laparoscopie (sensibilitate scăzută; trebuie rezervată pacientului foarte bolnav).
   b) Dovezi histologice de endometrită la biopsie .
   c) Studiile imagistice relevă oviducte îngroșate, umplute cu lichid, cu sau fără lichid pelvin liber sau inflamație tubo-ovariană.
3. Pentru a preveni infertilitatea și durerea cronică, pragul de tratament trebuie să fie scăzut:
   a) Tratament ambulatoriu: ofloxacină sau levoloxacină, plus metronidazol timp de 14 zile sau o doză de ceftriaxonă, plus doxiciclină cu sau fără metronidazol timp de 14 zile.
   b) Tratament ca pacient internat: cefoxitină sau cefotetan, plus doxiciclină sau clindamicină plus gentamicină.
   c) Laparoscopie pentru excluderea abcesului tubo-ovarian; laparotomie pentru excluderea rupturii abcesului.

ridicat, nu relevă anomalii semnificative în jumătate din cazuri.

Laparoscopia ar trebui rezervată pacienților foarte bolnavi la care se suspectează un alt posibil diagnostic, cum ar fi apendicita. De asemenea, ar trebui efectuată la pacienții care rămân bolnavi în ciuda tratamentului ambulatoriu sau după 72 de ore de terapie, ca pacienți internați.

Nu *există* un test definitiv pentru diagnosticarea bolilor inflamatorii pelvine (BIP). Ghidurile Centrelor pentru *Controlul și Prevenirea Bolilor* (CDC) *din SUA* prevăd că un diagnostic definitiv al BIP necesită una dintre cele trei constatări:

1. Dovezi histologice de endometrită la o biopsie.
2. O tehnică imagistică care dezvăluie oviducte îngroșate umplute cu lichid, cu sau fără lichid pelvin liber sau - inflamație tubo - ovariană .
3. Anomalii la laparoscopie compatibile cu PID.

Având în vedere dificultățile în obținerea unui diagnostic definitiv și potențialul prejudiciu asupra sănătății reproductive a unei femei pe care îl reprezintă întârzierea tratamentului, CDC recomandă, de asemenea, ca profesioniștii din domeniul sănătății să mențină un prag scăzut pentru diagnosticarea bolilor inflamatorii pelvine (BIP) . Femeile tinere active sexual, cu factori de risc și constatări clinice adecvate, ar trebui tratate prezumtiv ca și cum ar avea BIP.

Tratament

Pentru a preveni potențialele complicații și a minimiza sechelele bolilor inflamatorii pelvine, se recomandă terapia cu antibiotice .

Pentru terapia ambulatorie, se administrează ofloxacină sau levofloxacină plus metronidazol la fiecare 14 zile . Alternativ , CDC recomandă o singură doză de ceftriaxonă combinată cu un tratament de 14 zile cu doxiciclină , cu sau fără metronidazol (vezi tabelul 9.4) .

Pentru terapia cu internare, cefotetanul sau cefoxitinul trebuie combinate cu doxiciclină. Acest regim trebuie continuat timp de până la 24 de ore după o ameliorare semnificativă clinic , urmat de doxiciclină orală pentru a completa 14 zile de tratament. Un regim alternativ de internare constă în clindamicină și gentamicină , urmate de clindamicină orală sau doxiciclină pentru a completa 14 zile de tratament (vezi Tabelul 9.4). Dacă se suspectează un abces tubo-ovarian sau dacă pacienta nu răspunde în termen de 72 de ore, trebuie efectuată laparoscopie, iar zonele cu puroi loculat trebuie drenate percutanat sau transvaginal. Dacă se suspectează scurgerea sau ruptura abcesului , trebuie efectuată imediat laparoscopie. Consecințele după o boală pelviană invazivă (BIP) pot include infertilitate , dureri pelvine cronice .

ULCERE GENITALE

Cele mai frecvent diagnosticate și tratate boli venerice ale pielii și mucoaselor sunt ulcerele genitale .

Cauze

Cea mai frecventă cauză a ulcerelor genitale în Statele Unite este herpesul genital (de obicei atribuit virusului herpes simplex tip II), urmat de sifilis (Treponema *pallidum) și chancroid* (Haemophilus ducreyi). Limfogranulomul venerian *(LGV : C.* trachomatis) și *sindromul* Behçet *(cauză* necunoscută) sunt mai puțin frecvente. În India, Papua Noua *Guinee* , Noua Guinee , Indiile de Vest și părți din Africa și America de Sud , donovanoza sau granulomul inguinal (*Calymmatobacterium granulomatis) este* principala cauză a ulcerelor genitale . Traumatismele pot provoca, de asemenea, ulcerații . Cu excepția sindromului Behçet , aceste boli sunt cu transmitere sexuală . Prin urmare, trebuie obținut

un istoric sexual complet și un istoric al infecțiilor cu transmitere sexuală .

Constatări clinice

Anumite caracteristici clinice tind să favorizeze un agent cauzal față de altul . Cu toate acestea , aceste reguli trebuie aplicate cu prudență, deoarece constatările „clasice" sunt observate doar într-o treime din cazuri. Prin urmare, următoarele constatări fizice , deși specifice , nu sunt sensibile (vezi Tabelul 9.5):

1. **Numărul și localizarea ulcerelor.** Numărul de ulcere a fost raportat ca fiind util ; cu toate acestea , din cauza variabilității mari a numărului de ulcere în fiecare boală, studii recente indică faptul că această caracteristică nu este utilă. Singura excepție este virusul herpes simplex (HSV) , care se prezintă frecvent ca un grup de vezicule și ulcere . Localizarea ulcerelor este utilă .
   Pentru a diferenția sindromul Behçet de alte cauze, această boală inflamatorie idiopatică afectează, pe lângă organele genitale, și gura, conjunctiva și articulațiile . În sindromul Behçet , ulcerele se formează de obicei pe scrot sau vulvă în loc de pe penis, anus sau vagin, așa cum se observă în cazul bolilor cu transmitere sexuală .
2. Dimensiunea ulcerului . Dimensiunea ulcerelor poate fi utilă în diferențierea cauzelor potențiale. Ulcerele multiple cauzate de HSV tind să aibă aceeași dimensiune ; ulcerele asociate cu chancroidul tind să varieze în dimensiuni și se pot contopi pentru a forma o singură leziune gigantică .
3. **Sensibilitate ulceroasă .** Sensibilitatea la palpare este observată cel mai frecvent în HSV și chancroid , dar apare în aproape o treime din ulcerele sifilitice .
4. **Aspectul bazei și al marginilor ulcerului .** Aspectul bazei ulcerului ajută la diferențierea șancroidului de sindromul Behçet , sifilis și herpes. În șancroid, baza este zimțată și necrotică; în sindromul Behçet , este galbenă și necrotică. Ulcerele sifilitice și cele cauzate de HSV au baze cu aspect curat . Caracteristicile marginii ulcerului sunt , de asemenea, utile . În șancroid, marginea tinde să fie subminată, iar indurația este minimă . În cazurile de sifilis , marginea este de obicei marcat indurată . În HSV și șancroid , se observă, în general , o margine eritematoasă . În donovanoză, marginea are un aspect unic , foarte alb.
5. **Limfadenopatie inghinală.** Limfadenopatia inghinală se găsește de obicei în ulcerele genitale . În chancroidă și herpes genital, ganglionii limfatici inghinali sunt frecvent foarte sensibili; în sifilisul primar și secundar, ganglionii tind să fie cărnoși și doar minim sensibili . În chancroidă, acești ganglioni devin de obicei fluctuanți și conțin cantități semnificative de puroi. Ganglionii fluctuanți se găsesc frecvent în LGV . În această boală, ulcerul genital se vindecă de obicei spontan , iar 3 până la 6 săptămâni mai târziu , pacientul dezvoltă mărire și sensibilitate a ganglionilor limfatici, care devin fluctuanți (numite „ LGV secundar "). În general , infecția se răspândește și la ganglionii limfatici .
   - morală. Ligamentul inghinal care separă ganglionii inghinali de ganglionii femurali formează o șanț sau o fisură ce are ca rezultat „semnul crestăturii" , un semn clasic legat

Cuadro 9.5. Manifestaciones clínicas de las úlceras genitales

Enfermedad	Características de la úlcera				Adenopatía
	Número	Ubicación	Sensibilidad	Apariencia	
Virus del herpes simple	Agrupaciones	Labios, pene	Sensible	Tamaño uniforme, base limpia, borde eritematoso	Nodos inguinales muy sensibles
Sífilis	1 a 2	Vagina, pene	Un tercera parte sensible	Base limpia, borde endurecido	Carnoso, ligeramente sensible
Chancroide	—	Labios, pene	Sensible	Puede ser grande; base desigual y necrotica, borde hundido	Nodos inguinales fluctuantes muy sensibles
Linfogranuloma venéreo	—	Labios, pene	Indolora	La úlcera dura de 2 a 3 semanas, sana de manera espontánea al momento de la adenopatía fluctuante	Nodos inguinales fluctuantes, "signo de muesca"
Donovanosis	Lesiones de beso	Labios, pene	Indolora	Base limpia, rojo profundo; bordes muy blancos, realzados	Nodos usualmente firmes, puede parecerse al linfogranuloma venéreo
Síndrome de Behçet	—	Boca, escroto o vulva	Dolorosa	Base necrótica amarilla	Adenopatía mínima

de acesta .

Diagnostic

CDC recomandă ca diagnosticul să fie pus clinic , iar pacienții să fie tratați empiric . Este important să se țină cont de faptul că diagnosticul clinic este precis în mai puțin de 50 % din cazuri. Cu toate acestea, testele de diagnostic disponibile comercial au o sensibilitate foarte scăzută, sunt impracticabile din cauza timpului necesar pentru obținerea rezultatelor sau sunt foarte costisitoare. În multe cazuri, monitorizarea nu este posibilă și , prin urmare, diagnosticul și tratamentul trebuie efectuate în timpul unei singure vizite clinice .

Pacienților cu ulcere genitale ar trebui să li se recolteze sânge pentru un test VDRL *(Venereal Disease* Research *Laboratory) sau RPR (* rapid plasma reagin) și , ori de câte ori este posibil, acest test ar trebui repetat o lună mai târziu dacă primul a fost negativ. Recunoscând riscul crescut de HIV în rândul pacienților cu ulcere genitale, toți ar trebui să beneficieze de consiliere HIV și testare a anticorpilor HIV . În zonele în care chancroidul este predominant și aspectul ulcerului este sugestiv , trebuie efectuată colorația Gram a racleurilor de la marginea ulcerului pentru a căuta baci gram-negativi dispuși în rânduri paralele, care au un aspect de „ bancă de pescuit" (ținând cont de faptul că acest test nu este foarte sensibil). Atunci când este disponibil , culturile probelor trebuie efectuate utilizând un mediu selectiv. De asemenea , atunci când sunt disponibile , trebuie efectuate următoarele teste suplimentare : microscopie în câmp întunecat a unei racleuri de la ulcer , căutând spirochete de tip tirbușon (sifilis) ; frotiu Tzanck , căutând celule gigantice multinucleate ; și cultură virală pentru căutarea HSV . În zonele în care LGV este predominant sau în cazurile în care se observă constatări clasice , trebuie solicitată serologia LGV . Un test potențial foarte sensibil și specific, disponibil în prezent doar în scopuri de cercetare , se numește reacție în lanț a polimerazei multiplex (M-PCR) . M-PCR utilizează primeri care sunt capabili să identifice trei dintre cele mai frecvente cauze ale ulcerelor genitale : HSV.

Tratament

Terapia empirică depinde de constatările clinice , de prevalența bolilor cu transmitere sexuală în zonă și de posibilitatea de urmărire . În aproape toate cazurile, terapia empirică este recomandată pentru HSV și sifilis . Pentru primul episod de HSV , tratamentul trebuie să constea în 7 până la 10 zile de acid.

PUNCTE CHEIE

Despre ulcerele genitale

1. Ulcerele genitale au cinci cauze principale: virusul herpes simplex (HSV), sifilisul, chancroidul, limfogranulomul - venerian (LGV), donovanoza și sindromul Behçet.
2. Diagnosticul se pune de obicei pe baza caracteristicilor clinice ale ulcerului (nu este întotdeauna fiabil):
   a) Dimensiune și locație
   b) Durere și sensibilitate
   c) Aspectul bazei și al marginilor
   d) Limfadenopatie
3. Studiile de laborator includ VDRL (Laboratorul *de Cercetare a Bolilor Venereice*), anticorpi HIV, colorație Gram (dacă se suspectează șancroidul), cultură virală pentru HSV, titruri sanguine LGV, examinare în câmp întunecat pentru sifilis.
4. Tratament:
   a) HSV: aciclovir, valaciclovir sau famciclovir
   b) Sifilis: penicilină
   c) Șancroid: azitromicină sau ceftriaxonă
   d) Donovanoză: trimetoprim-sulfametoxazol sau doxiciclină
   e) LGV: doxiciclină sau eritromicină

Clovir, valaciclovir sau famciclovir (vezi tabelul 9.4). Pentru sifilisul primar , penicilina este medicamentul de elecție. Recomandările pentru tratament și urmărire sunt descrise în subsecțiunea despre sifilis (de mai jos) . În zonele în care șancarea este predominantă, trebuie inclusă și acoperirea pentru *H. ducreyi* . Șancrarea este tratată eficient cu o singură doză orală de azitromicină sau ceftriaxonă intramusculară. Alte scheme terapeutice eficiente includ o bază de eritromicină și ciprofloxacină. Dacă se suspectează puternic LGV , doxiciclina este tratamentul preferat. Alternativ , se poate utiliza eritromicina . Donovanoza este tratată cu TMP-SMX sau doxiciclină .

SIFILIS

GRAVITATE POSIBILĂ

Nu pune viața în pericol, dar dacă infecția primară nu este tratată, poate duce la complicații debilitante 20 până la 30 de ani mai târziu.

Epidemiologie

Spirocheta sifilisului , T. *pallidum* , se transmite de la persoană la persoană, în principal prin contact sexual sau prin traversarea placentei , provocând boli congenitale . Mai rar, contactul apropiat cu o leziune activă (cum ar fi sărutul) sau o transfuzie de sânge proaspăt de la un pacient cu boală diseminată în stadiu incipient poate duce la transmitere .

Incidența sifilisului a fluctuat în ultimii 50 de ani ca urmare a schimbărilor în practicile sexuale și a schimbărilor în angajamentele guvernamentale față de departamentele de sănătate publică . Istoria sifilisului este bogată, iar se crede că această spirochetă a infectat numeroase personalități politice și artiști, inclusiv Henric al VIII-lea, Frederic cel Mare , Papa Alexandru al VI-lea, Oscar Wilde, Ludwig von Beethoven și Franz Schubert.

Sifilisul a apărut brusc în Europa în secolul al XV-lea, iar numeroase epidemii de sifilis secundar , numit pe atunci *„ marea variolă", au fost raportate în secolul al XVI-lea* . Se estimează că până în secolul al XIX-lea, 10% din populație era infectată cu sifilis . În 1942, înainte de utilizarea pe scară largă a penicilinei, în Statele Unite au fost raportate 575.000 de cazuri noi de sifilis (aproape 4 la 1.000 de persoane). Odată cu testarea și tratamentul cu antibiotice , numărul de cazuri a scăzut la 6.500 pe an în anii 1950 , dar a crescut din nou în anii 1960 odată cu apariția revoluției sexuale . Odată cu creșterea promiscuității homosexuale în anii 1970 și 1980, 50% din cazurile noi din Statele Unite au fost raportate la bărbații homosexuali. Mulți dintre acești pacienți erau, de asemenea, legați de HIV . Programe educaționale care motivează „sexul protejat" cu prezervative au redus incidența în comunitatea homosexuală la sfârșitul j- ------1- inno— _i_ i_ _i_ -*trxrxr*\ r: — Cu toate acestea, în același timp, incidența sifilisului a crescut semnificativ în populațiile heterosexuale afro- americane și hispanice. Până în 1992, ca urmare a unor măsuri intensive de sănătate publică , incidența anuală a sifilisului în Statele Unite a fost redusă de la 50.000 la 28.000. În ultima vreme , odată cu succesul mai mare al terapiei antiretrovirale , teama de SIDA a diminuat, iar multe persoane au concluzionat în mod fals că HIV-ul este ușor de tratat astăzi . Odată cu această reducere a fricii, practicile de „ sex protejat " au fost ignorate , iar incidența sifilisului a început să crească din nou.

Patogeneză și manifestări clinice

Sifilisul este cauzat de **T. pallidum** * , o bacterie fragilă , lungă (5 până la 20 μm) și foarte subțire (0,1 până la 0,2 μm). Acest membru al familiei spirochetelor este atât de subțire încât nu poate fi vizualizat folosind iluminarea standard a microscopului; cu toate acestea, poate fi observat folosind microscopia în câmp întunecat sau cu detecție de fază. Aceste două tehnici utilizează condensatoare de lumină puternică la un unghi oblic , accentuând morfologia lungă, în formă de tirbușon, a microorganismului . Spirocheta vie se mișcă grațios printr-o mișcare de flexie . Această bacterie nu poate fi cultivată *in vitro ; necesită* cultivare la animale, iepurii fiind cei mai frecvent utilizați pentru culturi vii. **T. pallidum** * se divide lent, prin fisiune binară , cu un timp de dublare de 30 de ore (aproape toate bacteriile se dublează în 60 de minute).

Istoria naturală a sifilisului este împărțită în trei etape:

1. sifilis primar
2. sifilis secundar
3. Sifilis latent

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia sifilisului

1. Transmis prin relații sexuale.
2. Poate traversa placenta și poate provoca boli congenitale .
3. Uneori, contactul direct cu o leziune infectată poate răspândi boala, la fel ca și transfuzia de sânge recoltat de la un pacient cu boală diseminată în stadiu incipient.
4. Incidența anuală în Statele Unite este de 28.000 de cazuri.
5. Incidența fluctuează în funcție de schimbările în practicile sexuale și de finanțarea sănătății publice.

SIFILIS PRIMAR

După actul sexual, microorganismul este capabil să pătrundă în piele și începe să se multiplice subcutanat la locul de intrare. Prezența microorganismului stimulează infiltrarea pMn , URMATĂ de limfocite T. și anticorpi specifici care sunt generați ca răspuns la infecție . Dezvoltarea acestui răspuns inflamator produce ulcerații ale pielii și formarea unui șancru nedureros (descris în subsecțiunea anterioară) sau ulcere genitale la aproape trei săptămâni după expunere . Spirochetele
Acestea pot fi ușor identificate folosind un microscop cu câmp întunecat pe prelevate de piele din ulcer .

Odată ce treponemele pătrund în piele, acestea migrează rapid către sistemul limfatic și intră în fluxul sanguin, răspândindu-se pe scară largă în tot corpul. Boala secundară apare la aproape 30% dintre pacienți. O erupție cutanată se observă la 90% dintre pacienți

.

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza și manifestările sifilisului primar

1. *Treponema pallidum* este o bacterie foarte subțire și lungă, care se mișcă prin îndoire. Timpul său de dublare este foarte lent (30 de ore); nu poate fi cultivată prin metode convenționale.
2. Capabil să penetreze pielea; inițial se multiplică subcutanat.
3. Stimulează inflamația acută, urmată de imunitate mediată celular și umorală.
4. Inflamația provoacă distrugerea țesuturilor. Ulcerul cutanat nedureros rezultat se umple cu spirochete care pot fi ușor observate la microscopul cu câmp întunecat.

De obicei, se prezintă sub formă de leziuni maculare, maculopapulare, papulare sau pustulare, de culoare roz până la roșie.

Leziunile încep de obicei pe trunchi și se răspândesc la extremități, afectând frecvent tălpile picioarelor și palmele. În zonele cu mai multă umiditate , cum ar fi zona inghinală, leziunile se pot combina, producând plăci eritematoase, alb-cenușii, nedureroase, foarte infecțioase, numite condiloame late. Drept urmare, se pot dezvolta pete de alopecie cu aspect de persoană

care consumă alimente.

PUNCTE CHEIE

Despre sifilisul secundar

1. După ce pătrunde în piele, *Treponema palli dum* intră în sistemul limfatic și în fluxul sanguin și se răspândește în tot corpul.
2. O erupție cutanată maculară, maculopapulară sau pustuloasă, de culoare roz până la roșie, începe pe trunchi și se extinde la extremități, palme și tălpi. Următoarele se observă mai rar.
   a) condilom lata în zonele umede ale inghinalei și
   b) zone de alopecie la nivelul sprâncenelor și barbei.
3. Limfadenopatia este generalizată, iar ganglionii limfatici epitrocleari măriți sugerează diagnosticul.
4. Meningita bazilară poate provoca deficite motorii, pupilare, faciale și auditive la nivelul ochilor.
5. Poate duce la uveită anterioară, glomerulonefrită, hepatită, sinovită și periostită.
6. Numiți „Marele Imitator", moliile apar pe sprâncene sau pe barbă. Erupția este adesea însoțită de limfadenită difuză. Mărirea ganglionilor limfatici epitro-oleari este foarte sugestivă pentru sifilis secundar .

Manifestările bolii secundare apar de obicei la 2 până la 8 săptămâni după expunere . În acest stadiu, microorganismul poate fi găsit în sânge, piele, sistemul nervos central și umoarea apoasă a ochiului. Pe lângă chisturile cutanate și limfatice , aproape orice organ din corp poate fi afectat. Se poate dezvolta meningită bazilară, care poate duce la deficite ale nervilor cranieni III, VI, VII și VIII. Aceste deficite se manifestă prin anomalii pupilare, diplopie , slăbiciune facială, pierderea auzului și tinitus. Uveita anterioară, glomerulonefrita cu complexe imune, hepatita sifilitică , sinovita și periostita sunt alte manifestări ale bolii. Sifilisul secundar a fost numit „ marele imitator", iar serologia pentru sifilis trebuie întotdeauna solicitată la un pacient cu o erupție cutanată inexplicabilă , limfadenopatie , meningită limfocitară , deficit neurologic .
anomalii ale oaselor și articulațiilor, glomerulonefrită sau hepatită.

După ce sistemul imunitar controlează răspândirea , microorganismul poate persista în organism fără a provoca simptome . În perioada latentă , spirochetele își încetinesc metabolismul și își dublează timpul de procesare . „ Sifilisul latent " este definit ca o perioadă
Asimptomatici timp de un an după infecția primară (o perioadă care durează de obicei 20 până la 30 de ani). Înainte de sfârșitul acestui an , pacienții prezintă risc de recidivă simptomatică și, prin urmare , sunt considerați infecțioși. În perioada latentă , sunt direcționați anticorpi specifici .

detectarea anticorpilor specifici îndreptați împotriva **I pallidum** prin intermediul testului de absorbție a anticorpilor treponemici (FTA - ABS) sau prin intermediul unor analize multiple
teste de hemaglutinină (vezi subsecțiunea despre diagnostic și tratament) .

Pacienții cu sifilis netratat au un risc de 40% de a dezvolta sifilis tardiv . Această boală produce trei sindroame principale :

1. N euro și filis târziu
2. Sifilis cardiovascular
3. Gumele benigne tardive

Neurosifilis tardiv

Arterita se poate dezvolta în vasele mici ale meningelui, creierului și măduvei spinării , rezultând multiple evenimente vasculare mici care produc hemipareză, convulsii generalizate sau focale și afazie. Această boală neurologică se numește sifilis meningovascular și apare de obicei la 5 până la 10 ani după infecția primară . Sifilisul meningovascular trebuie întotdeauna luat în considerare la pacientul tânăr care suferă un accident vascular cerebral.

PUNCTE CHEIE

Despre neurosifilisul tardiv

1. Sifilisul meningovascular provoacă arterită și infarct cerebral. Poate fi o cauză rară de accident vascular cerebral la pacienții tineri. Se prezintă la 5 până la 10 ani după boala primară.
2. O paralizie generală apare din cauza afectării directe a cortexului cerebral de către spirochete, la 15 până la 20 de ani după boala primară. Aceasta include
   a) instabilitate emoțională, paranoia, idei delirante, halucinații , megalomanie; și
   b) tremor, hiperreflexie, convulsii, articulare deficitară a cuvintelor, pupile Argyll Robertson, atrofie optică.
3. Ataxia locomotorie progresivă se dezvoltă din cauza demielinizării măduvei spinării, la 15 până la 20 de ani după boala primară. Aceasta include
   a) mers ataxic, pierderea simțului poziției, dureri ușoare, absența reflexelor tendinoase profunde, pierderea funcției vezicii urinare și
   b) Articulațiile Charcot, ulcerele pielii.

Spirochetele pot provoca, de asemenea, leziuni directe celulelor neuronale din cortexul cerebral și măduva spinării . Leziunile corticale au ca rezultat o constelație de manifestări clinice numite pareză .
de obicei la 15 până la 20 de ani după infecția primară :

1. Tulburare de personalitate . Include instabilitate

emoțională, paranoia, pierderea judecății și a perspicacității și neglijarea aspectului fizic.

2. **Tulburări psihiatrice.** Acestea pot include iluzii, halucinații și megalomanie .
3. **Anomaliile neurologice distincte** includ un răspuns pupilar anormal (pupile mici care nu se retrag ca răspuns la lumină, ci se adaptează la vederea de aproape prin dilatare) , numite pupile Argyll Robertson; reflexe hiperactive; tremor al feței, mâinilor și picioarelor; convulsii; tulburări de vorbire, în special articularea deficitară a cuvintelor; și atrofie optică .

Demielinizarea coloanei posterioare, a rădăcinilor dorsale și a ganglionului rădăcinii dorsale dă naștere unei constelații de semne și simptome numite tabes dorsalis (ataxie locomotorie progresivă):

1. Mers ataxic și larg , cu bătăi din picioare.
2. Pierderea simțului poziției , durere ascuțită, vibratoare, și senzație de temperatură.
3. Durere ascuțită cu debut brusc și iradiere rapidă .
4. Elevii de la Argyll Robertson
5. Pierderea reflexelor tendinoase profunde
6. Impotență, pierderea funcției vezicii urinare, incontinență fecală
7. Neuropatie care produce articulații carbonizate (cauzate de traume persistente) și ulcere traumatice ale pielii

Sifilis cardiovascular

Arterita afectează vasele care alimentează aorta (vasele vasculare), rezultând necroza vaselor medii și dilatarea progresivă a aortei, ceea ce poate duce la regurgitare aortică, insuficiență cardiacă congestivă și stenoză a arterei coronare , provocând angină pectorală . Mai rar , se pot dezvolta anevrisme saculare asimptomatice ale aortei ascendente, transverse și (rareori) descendente . Radiografia toracică poate evidenția o bandă de calcificare în aortă, sugerând diagnosticul . Manifestările vasculare apar la 15 până la 30 de ani după infecția primară la 10 % dintre pacienții netratați.

Gumele benigne tardive

O gumă este o leziune granulomatoasă nespecifică care se poate dezvolta la nivelul pielii, oaselor, mucoaselor sau, mai rar, al altor organe . În era antibioticelor , aceste leziuni sunt mai puțin frecvente.

PUNCTE CHEIE

Despre sifilisul cardiovascular și gumele benigne tardive

1. Arterita vasculară provoacă leziuni ale peretelui vascular aortic, la 15 până la 30 de ani după boala primară. Aceasta include
   a) dilatarea aortei proximale, care produce regurgitare aortică și insuficiență cardiacă congestivă , și
   b) anevrisme saculare, în special ale aortei ascendente și transverse.
   c) O radiografie toracică poate arăta calcificări în formă de bandă în aortă.
2. Gumele sunt leziuni granulomatoase, mai puțin frecvente în zilele noastre, cu excepția pacienților cu SIDA.
   a) Benzile de cauciuc de pe piele se pot rupe, formând un ulcer cronic.
   b) Leziunile osoase litice pot produce sensibilitate și drenaj al sinusurilor.
   c) Leziuni în masă la nivelul cortexului cerebral, ficat și antrului gastric, cu excepția pacienților cu SIDA. La nivelul pielii, gumele se pot rupe și pot forma un ulcer cronic , nevindecăbil. Gumele osoase se dezvoltă frecvent în oasele lungi și sunt asociate cu sensibilitate localizată, distrugere osoasă și drenaj sinusal cronic . Gumele viscerale pot fi găsite în orice organ ; cel mai frecvent se prezintă sub formă de leziuni în masă la nivelul cortexului cerebral, ficat și antrului gastric .

Diagnostic și tratament

Diagnosticul sifilisului este complicat de faptul că *T.* pallidum nu poate fi cultivat *in vitro* . Boala *primară* *și secundară pot fi diagnosticate folosind* microscopia în câmp întunecat pentru a examina prelevațiile de piele. Acest test nu este *disponibil* pe scară largă în multe laboratoare și necesită un tehnician calificat . Mai recent , anticorpii antitreponemici conjugați s-au dovedit a fi mai sensibili decât microscopia în câmp înalt , dar testul este mai solicitant din punct de vedere tehnic . Anticorpul poate fi utilizat și pentru a identifica spirocheta în specimenele de biopsie . Identificarea ADN-ului treponemal prin PCR este în curs de dezvoltare , dar în prezent nu există un test disponibil comercial. Testarea serologică rămâne principala metodă de diagnostic în aproape toate cazurile. CDC a publicat ghiduri ample pentru serodiagnosticul și tratamentul sifilisului (vezi „ Lecturi *sugerate* " la sfârșitul acestui capitol).

Există două tipuri de teste serologice disponibile :

Testele nontreponemale măsoară nivelurile de anticorpi împotriva antigenului cardiolipină-colesterol-lecitină (numit anterior reagină) . Cele mai frecvent utilizate teste din această clasă sunt VDRL și RPR , ambele măsoară cea mai mare diluție a sângelui la care antigenul floculează pe o lamă . În 2% din cazuri, se observă un fenomen de prozonă ; adică , atunci când titrul de anticorpi este ridicat, flocularea nu se observă în proba nediluată, probabil ca o consecință a unui dezechilibru între antigen și anticorp . Când aceeași probă este diluată , raporturile anticorp - antigen sunt mai echilibrate și se dezvoltă flocularea .

Titrurile VDRL sau RPR sunt de obicei mai mari în sifilisul secundar sau latent incipient. După un tratament adecvat , titrul scade de obicei cu mai mult de 1:4, iar la un sfert dintre pacienți, VDRL sau RPR devin negative. La pacienții cu sifilis primar sau secundar, titrul scade în general la un sfert din valoarea sa inițială după 6 luni de tratament și la o optime la 12 luni. La pacienții

cu sifilis tardiv , scăderea este de obicei mai lentă , ajungând la un sfert din valorile inițiale în decurs de 12 luni. O modificare a titrului de un sfert din valorile inițiale sau mai puțin este considerată semnificativă. Rata de scădere a titrului este mai lentă la pacienții cu infecție prelungită , antecedente de infecție recurentă și un titru inițial ridicat . La un număr mic de pacienți, testul rămâne persistent pozitiv. Acești pacienți sunt numiți persistenți cronici . O creștere persistentă reprezintă un rezultat fals pozitiv , o infecție activă persistentă sau o reinfecție , în special atunci când titrul rămâne crescut peste 1:4. Testele fals pozitive sunt rare cu antigenul modern , mai purificat , și sunt observate mai frecvent la pacienții cu boli ale țesutului conjunctiv sau infecție cu HIV . Testul non -treponemic este recomandat pentru screening-ul și monitorizarea răspunsului la terapia cu antibiotice .

Teste treponemale specifice. Aceste teste măsoară anticorpii specifici îndreptați împotriva spirochetei *T. pallidum* . FTA -ABS este testul standard de imunofluorescență indirectă a anticorpilor . Sângele este adsorbit cu treponeme nepatogene pentru a îndepărta anticorpii nespecifici, reactivi încrucișați . O diluție 1:5 de sânge este apoi amestecată cu T. pallidum patogen *cultivat de la* iepuri infectați , iar legarea anticorpilor este măsurată prin incubarea ulterioară a spirochetelor cu un anticorp anti-

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește testarea pentru sifilis

1. Teste non-treponemice: VDRL *(Laboratorul de Cercetare a Bolilor Veneriene*) și RPR (reagina plasmatică rapidă) testează capacitatea sângelui de a flocula un antigen cardiolipină-colesterol-lecitină.

a) Testele moderne produc doar ocazional rezultate fals pozitive, de obicei în bolile țesutului conjunctiv.
b) Un fenomen de prozonă se observă în 2% din cazuri.
c) Poate fi folosit ca marker al răspunsului la terapie.

2. Testele treponemale măsoară anticorpii îndreptați împotriva treponemelor.

a) Specific și sensibil, dar titrurile de anticorpi pot persista toată viața.
b) Nu sunt utile pentru evaluarea activității bolii ; sunt folosite pentru a verifica un VDRL sau RPR pozitiv.

3. Teste de lichid cefalorahidian (LCR):

a) Un test VDRL al LCR este pozitiv în jumătate din cazurile de neurosifilis.
b) Un VDRL periferic este pozitiv în trei sferturi din cazuri.
c) Testul treponemal este pozitiv în toate cazurile și trebuie solicitat atunci când se ia în considerare neurosifilisul. Testul de anticorpi IgG detectează anticorpi împotriva globulinei umane conjugate fluorescent . Acest test este foarte specific , dar dificil de cuantificat și nu prezice boala activă. Un test pozitiv de anticorpi treponemal indică doar faptul că pacientul a fost expus la sifilis în trecut.

Alte teste cu specificitate similară includ TPHA (testul de hemaglutinare T. pallidum) *și* MHATP *(testul de* microhemaglutinare T. pallidum *) . Testele* specifice pentru treponem sunt utilizate pentru a confirma un VDRL sau RPR pozitiv, dar nu pot *fi* utilizate pentru a monitoriza răspunsul la terapie. Unul dintre aceste teste trebuie solicitat la pacienții suspectați de neurosifilis care au un VDRL negativ .

boală latentă , lichidul cefalorahidian trebuie examinat dacă se observă semne sau simptome oftalmologice , dacă dovezile sugerează sifilis terțiar, dacă titrul VDRL sau RPR al pacientului nu scade după terapia adecvată sau dacă pacientul dezvoltă infecție cu HIV legată de sifilis latent tardiv sau sifilis de durată necunoscută . Neurosifilisul este asociat cu un număr de leucocite în lichidul cefalorahidian de 10-400 / mm³ cu o predominanță a limfocitelor și niveluri crescute de proteine (45-400).
mg /dl). VDRL în lichidul cefalorahidian este pozitiv în aproape jumătate din cazurile active. VDRL sau RPR periferic este negativ în aproape un sfert din cazurile de neurosifilis ; cu toate acestea, FTA - ABS periferic este de obicei reactiv . Prin urmare, atunci când se suspectează neurosifilisul , trebuie

Tratament

Penicilina rămâne tratamentul de elecție pentru toate formele de sifilis , iar eficacitatea sa este bine documentată. Cu toate acestea, doza optimă și durata terapiei nu au fost niciodată stabilite prin studii bine concepute . Datorită ratei lente de creștere a T. *pallidum* , se consideră că terapia timp de minimum 2 săptămâni și concentrații terapeutice de 0,03 pg/ml sau mai mari sunt importante pentru a asigura eradicarea . Penicilina benzatinică administrată intramuscular menține concentrații constante ale antibioticului în sânge, dar nu menține niveluri letale în sânge. Prin urmare, este important ca pacienții care primesc penicilină benzatinică intramusculară convențională
primi teste ulterioare adecvate pentru
documentează vindecarea.

Reacția Jarisch-Herxheimer este o reacție sistemică bine descrisă care apare după inițierea tratamentului cu antibiotice la pacienții cu sifilis . Pacienții prezintă debutul brusc al febrei, frisoanelor , durerilor musculare și durerilor de cap. Aceste simptome încep de obicei la 1 până la 2 ore după administrarea primei doze de antibiotic și apar, în general, după tratamentul cu corpenicilină. O reacție Jarisch-Herxheimer este raportată în aproape toate cazurile de sifilis secundar (70 până la 90%).

orice stadiu al sifilisului (10 până la 25%). Pacienții trebuie avertizați cu privire la probabilitatea ridicată a apariției acestei reacții și informați că simptomele sunt autolimitative, durând aproximativ 12 până la 24 de ore. Reacția Jarisch-Herxheimer poate fi avortată dacă [se

administrează tratamentul adecvat] .
În același timp, se administrează o singură doză orală de prednison (60 mg) odată cu prima doză de antibiotic . Tratamentul prealabil cu prednison este recomandat femeilor însărcinate și pacienților cu sifilis cardiovascular simptomatic sau neurosifilis . Asparagina administrată la fiecare 4 ore timp de 24 până la 48 de ore ameliorează, de asemenea, simptomele .

Recomandările actuale pentru tratamentul sifilisului în stadii multiple sunt enumerate mai jos și rezumate în Tabelul 9.4:

Sifilis primar și secundar . O singură doză intramusculară de 2,4 milioane de unități de penicilină G benzatinică rămâne schema de tratament recomandată . Pacienții trebuie reexaminați la 6 luni și 1 an . Eșecul tratamentului sau reinfecția sunt diagnosticate dacă simptomele persistă sau reapar sau dacă titrul VDRL sau RPR crește cu un factor de 4. În aceste circumstanțe, pacientul trebuie evaluat pentru o posibilă infecție cu HIV , trebuie efectuată o puncție lombară , iar pacientul trebuie retratat cu penicilină benzatinică (2,4 milioane de unități intramuscular în fiecare săptămână, timp de trei săptămâni). La pacienții alergici la penicilină, trebuie administrată doxiciclină sau tetraciclină timp de 2 săptămâni . La pacientele gravide, trebuie efectuate teste cutanate cu penicilină. Dacă testul este pozitiv, pacientul trebuie desensibilizat și tratat cu penicilină.

Sifilis latent

a. În boala latentă incipientă (mai puțin de un an) (din expunerea documentată) , pacientul trebuie să primească o singură doză de penicilină benzatinică . Pacientul alergic la penicilină trebuie să primească doxiciclină timp de 4 săptămâni.

b. În cazul bolii latente tardive (mai mult de un an sau cu o durată de expunere necunoscută) , pacientul trebuie să primească trei doze de penicilină benzatinică . La pacienții alergici la penicilină, doxiciclina trebuie administrată timp de 4 săptămâni. Dacă apar simptome de sifilis , dacă titrul VDRL sau RPR al pacientului crește de 4 ori sau dacă titrul inițial este mai mare de 1:32 și nu scade la un sfert din această valoare în decurs de 12 până la 24 de luni, trebuie efectuată o puncție lombară pentru a exclude neurosifilisul , iar pacientul trebuie reluat tratamentul.

Neurosifilis sau sifilis ocular . Tratamentul preferat este penicilina G apoasă , 12 până la 24 de milioane de unități zilnic, în patru doze divizate la fiecare oră, timp de 10 până la 14 zile . La pacientul cu simptome foarte remarcabile, este posibil tratamentul ambulatoriu cu penicilină procama (2,4 milioane de unități intramuscular zilnic) plus probenecid oral (500 mg la fiecare 6 ore) timp de 10 până la 14 zile . La pacientul alergic la penicilină , se recomandă desensibilizarea .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul sifilisului

1. Penicilina este medicamentul de electie.

a) Terapia trebuie prelungită (2 săptămâni) din cauza ratei lente de creștere a treponemelor .

b) O reacție Jarisch-Herxheimer este frecventă: 10 până la 25% în aproape toate stadiile, 70 până la 90% în boala secundară medie.

2. Sifilis primar sau secundar. Penicilină benzatinică intramusculară sau, pentru pacientul alergic la penicilină , doxiciclină timp de 2 săptămâni.

3. Sifilis latent precoce (în primul an după expunere). Penicilină benzatinică intramusculară sau, pentru pacientul alergic la penicilină, doxiciclină timp de 4 săptămâni.

4. Sifilis latent tardiv. Penicilină benzatinică intramusculară timp de 3 săptămâni sau, pentru pacientul alergic la penicilină, doxiciclină timp de 4 săptămâni.

5. Neurosifilis. Penicilină G apoasă intravenoasă timp de 2 săptămâni sau penicilină procainică plus probenecid intramuscular timp de 2 săptămâni.

6. Sifilis tardiv (altul decât neurosifilisul). Penicilină benzatinică intramusculară timp de 3 săptămâni sau, pentru pacienții alergici la penicilină, doxiciclină timp de 4 săptămâni.

Infecția cu anumite tulpini de HPV predispune la cancer epitelial, iar infecția colului uterin este un factor de risc major pentru dezvoltarea ulterioară a cancerului de col uterin . Tulpinile virale onrogene produc proteine timpurii care afectează funcția proteinei p53 din celulele epiteliale , un regulator negativ al creșterii celulare.

Sunt disponibile mai multe terapii . Toate schemele terapeutice sunt paliative și includ crioterapie cu azot lichid, chirurgie cu laser sau terapie topică cu podofilină 10 % , podofilotoxină 0,5% sau cremă cu 5-fluorouracil 5%. Interferonul intralezional a fost , de asemenea, utilizat cu un...
succes rezonabil . Având în vedere complexitatea terapiei, probabilitatea de recidivă și riscul de leziuni genitale maligne sau premaligne, verucile genitale trebuie tratate de un specialist calificat.

Prevenirea infecției cu HPV promite să reducă incidența nu numai a verucilor genitale, ci și a cancerului de col uterin . Un vaccin tetravalent care vizează principalele tipuri de HPV asociate cu verucile genitale (tipurile 6 și 11) și cancerul de col uterin (tipurile 16 și 18) constă din proteine recombinante ale capsidei HPV L1 specifice fiecărui tip . Aceste proteine se auto-asamblează în particule asemănătoare virusurilor (VLP) care sunt neinfecțioase și extrem de imunogene . Un experiment randomizat cu joncțiune dublă a demonstrat o reducere cu 90% a ratei de infecție , iar acest vaccin este recomandat tuturor fetelor și femeilor cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 de ani .

Sifilis tardiv. (Altul decât neurosifilisul , sifilisul gumos sau sifilisul cardiovascular.) Același lucru ca și în cazul sifilisului latent . Pacienții cu HIV și sifilis în orice stadiu trebuie tratați ca și cum ar avea neurosifilis . Se recomandă

monitorizare serologică agresivă , iar dacă titrurile nu scad, se recomandă de obicei retratarea tratamentului.

Leziuni papulare genitourinare

Sifilisul , LGV , șancroidul și herpesul pot provoca nu numai ulcere , ci și papule . Condilomul acuminat (negi anogenitali) este un tip comun de papulă cauzată de papilomavirusul uman (HPV). Leziunile sunt de culoarea pielii până la gri, ridicate și adesea pedunculate . Acestea pot varia în dimensiune de la 1 milimetru la câțiva centimetri pătrați . Leziunile se observă pe axul penisului și, la bărbații necircumciși, pe prepuț. La bărbații homosexuali, negii se găsesc de obicei în regiunea perirectală , iar la femei sunt distribuiți pe perineul inferior și pot afecta labiile și clitorisul . Leziunile precoce pot fi vizualizate prin tratarea pielii cu acid acetic 3 până la 5% timp de 3 până la 5 minute . După acest tratament apar plăci plate , albe .

PUNCTE CHEIE

Despre verucile veneriene

1. Condiloamele acuminate (negii anogenitali) sunt cauzate de virusul papiloma uman (HPV).

2. Papulele variază în dimensiuni și pot fi vizualizate prin tratament cu acid acetic 3 până la 5%.

3. Negii genitali predispun la cancere cu celule epiteliale prin modificarea funcției proteinei p53.

4. Există tratament paliativ disponibil:

a) Crioterapia cu azot lichid

b) Chirurgie cu laser

c) Terapie topică cu podofilină 10%, podofilotoxină 0,5% sau cremă cu 5-fluorouracil 5%.

d) Interferon intralezional

5. Un vaccin tetravalent împotriva tipurilor de HPV 6, 11, 16 și 18 este eficient și recomandat fetelor și femeilor cu vârsta cuprinsă între 9 și 26 de ani.

6. Molluscum contagiosum este o formă mai rară de veruci veneriene, care sunt rezultatul unui virus al variolei (se observă mai ales la pacienții cu SIDA avansată).

O formă mai puțin frecventă de verucă genitală , numită molluscum contagiosum , este cauzată de un virus al variolei. Papulele sunt de obicei discrete, ferme, mici și umbilicate . La gazdele normale , acestea se vindecă adesea spontan . Cu toate acestea, la pacienții imunocompromiși, acestea pot persista și se pot răspândi. Această infecție poate fi foarte problematică la pacienții cu SIDA avansată. Mulți pacienți au avut succes în tratarea cu cidofovir , dar până în prezent nu au existat studii clinice care să confirme eficacitatea acestui tratament.

LECTURI SUGERATE CA

Infecția tractului urinar

Bent S, Nallamothu BK, Simel DL, Fihn SD, Saint S. Are această femeie o infecție acută necomplicată a tractului urinar? *JAMA- 2002:* 287:2701-2710.

Gupta K, Scholes D, Stamm WE. Creșterea prevalenței rezistenței la antimicrobiene în rândul uropatogenilor care cauzează cistită acută necomplicată la femei. *JAMA.* 1999:281:736-738.

Hooton TM, Scholes D, Gupta K, Stapleton AE, Roberts PL, Stamm WE. Amoxicilină-clavulanat vs. ciprofloxacin pentru tratamentul cistitei necomplicate la femei: un studiu randomizat. *JAMA.* 2005:293:949-955.

Katchman EA, Milo G, Paul M, Christiaens T, Baerheim A, Leibovici L. Tratament antibiotic de trei zile vs. durată mai lungă pentru cistită la femei: revizuire sistematică și meta-analiză. *Am J Med.* 2005;118: 1196-1207.

Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeff er A, Hooton TM. Ghiduri ale Societății Americane de Boli Infecțioase pentru diagnosticul și tratamentul bacteriuriei asimptomatice la adulți. *Clin Infect Dis.* 2005:40:643-654.

Scholes D, Hooton TM, Roberts PL, Stapleton AE, Gupta K, Stamm WE. Factori de risc pentru infecțiile recurente ale tractului urinar la femeile tinere . *J Infect Dis.* 2000;182:1177-1182.

Vogel T, Verreault R, Gourdeau M, Morin M, Grenier-Gosselin L. Rochette L. Durata optimă a terapiei cu antibiotice pentru infecțiile urinare necomplicate la femeile în vârstă: un studiu controlat randomizat, dublu-orb. *CMAJ.* 2004:170:469-473.

Wilson ML, Gaido L. Diagnosticul de laborator al infecțiilor tractului urinar la pacienții adulți. *Clin Infect Dis.* 2004;38:1150-1158.

Prostatită

Collins MM, Meigs JB, Barry MJ, Walker Corkery E, Giovannucci E, Kawachi I. Prevalența și corelațiile prostatitei în cohorta studiului de urmărire a profesioniștilor din domeniul sănătății. *J Urol.* 2002:167:1363-1366.

Game X, Vincendeau S, Palascak R, Milcent S, Fournier R, Houlgatte A. Nivelurile serice totale și libere ale antigenului specific prostatic în timpul primului

Enfermedad inflamatoria pélvica

Ness RB, Soper DE, Holley RL și alții. Eficacitatea strategiilor de tratament în regim de spitalizare și ambulatoriu pentru femeile cu boli inflamatorii pelvine: rezultate din studiul randomizat de evaluare a bolilor inflamatorii pelvine și de sănătate clinică (PEACH) . *Am ,, Obstet Ginecologie.* 2002:186:929-937.

McNeeley SG, Hendrix SL, Mazzoni MM, Kmak DC, Ransom SB. Tratament medical valid și rentabil pentru inflamația pelviană.
boală și abces tubo-ovarian. *Am J Obstet Gynecol.* 1998;178: 1272-1278.

Trent M, Ellen JM, Walker A. Boala inflamatorie pelviană la adolescenți:

Înfrângeri de transmisie sexuală

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Sifilis primar și secundar - Statele Unite, 2003-2004. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:269-273.

Dunne HF, Markowitz LE. Infecția genitală cu papilomavirus uman. *Clin Infect Dis.* 2006:43:624-629.

Mackay IM, Harnett G, Jeoff Reys N, și alții. Detectarea și discriminarea virusurilor herpetice simple, *Haemophilus ducreyi, Treponema pallidum* și *Calymmatobacterium {Klebsiella) granulomatis* din ulcerele genitale. *Clin Infect Dis.* 2006:42:1431-1438.

Marra CM, MaxwellCL, Smith SL și alții. Fluid cefalorahidian
anomalii la pacienții cu sifilis: asociere cu caracteristicile clinice și de laborator. *J Infect Dis.* 2004;189:369-376.

Villa LL, Costa RL, Petta CA și alții. Vaccin profilactic tetravalent cu particule asemănătoare virusului L1 împotriva papilomavirusului uman (tipurile 6, 11, 16 și 18) la femei tinere: un studiu clinic multicentric de fază II, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, privind eficacitatea. *Lancet Oncol.* 2005:6: 271-278.

Workowski KA, Berman SM. Ghiduri de tratament pentru bolile cu transmitere sexuală, 2006. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1-94.

Infecții ale pielii și ale țesuturilor blande

10

Timp recomandat pentru finalizare: 1 zi

Daniel P. Lew și Frederick S. Southwick

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care sunt cele două bacterii care cauzează cel mai frecvent infecții ale pielii?*
2. *Ce infecții ale pielii și țesuturilor moi necesită intervenție chirurgicală?*
3. *Care sunt indiciile clinice care ajută la diferențierea celulitei de fasciita necrozantă?*
4. *Care sunt afecțiunile care predispun la fasciita necrozantă?*
5. *Care sunt cele două organisme care cauzează cel mai frecvent mionecroză?*
6. *Ce organisme cauzează infecții nedureroase ale țesuturilor moi care nu răspund la tratamentul antibiotic convențional?*
7. *Ar trebui administrate antibiotice profilactice pentru mușcăturile umane și animale?*
8. *Când ar trebui administrat un vaccin antitetanos și imunoglobulină tetanică umană?*

■ INFECȚII ALE PIELII ȘI ALE ȚESUTURILOR MOI

GRAVITATE POSIBILĂ

Acestea pot evolua rapid spre șoc și **deces** *. Pentru infecțiile mai profunde ale țesuturilor moi, este necesară terapia antibiotică imediată, adesea însoțită de debridare chirurgicală.*

CLASIFICAREA INFECȚIILOR A PIELII ȘI A ȚESUTURILOR MOI

Infecțiile pielii și ale țesuturilor moi sunt frecvente la pacienții în stare acută care se prezintă la departamentul de urgență. Celulita, o infecție superficială, contagioasă care afectează țesutul subcutanat, este cea mai frecventă infecție cutanată care duce la spitalizare . Două microorganisme sunt responsabile pentru aproape toate infecțiile cutanate la pacienții imunocompetenți:

1. de grup A (GAS).
2. *Staphylococcus aureus ,* inclusiv *S. aureus* rezistent la meticilină dobândit în comunitate (CA-MRSA).

Localizările anatomice ale infecțiilor piciorului și țesuturilor moi sunt descrise în paragrafele următoare și ilustrate în Figura 10.1. Semnele și simptomele acestor infecții se suprapun; cu toate acestea, fiecare infecție are caracteristici clinice distincte .

Cele mai superficiale infecții includ impetigo , erizipel și foliculită. Pe măsură ce aceste infecții pătrund mai adânc , ele devin furunculoză (legată de foliculii de păr) , hidradenită (legată de glandele sudoripare) și abcese cutanate. Aproape toate infecțiile superficiale localizate (impetigo , foliculită, furunculi) sunt cauzate de *S. aureus* sau GAS. Aceste infecții necesită rareori spitalizare și adesea răspund la măsuri locale. Recidiva poate fi prevenită prin reducerea...

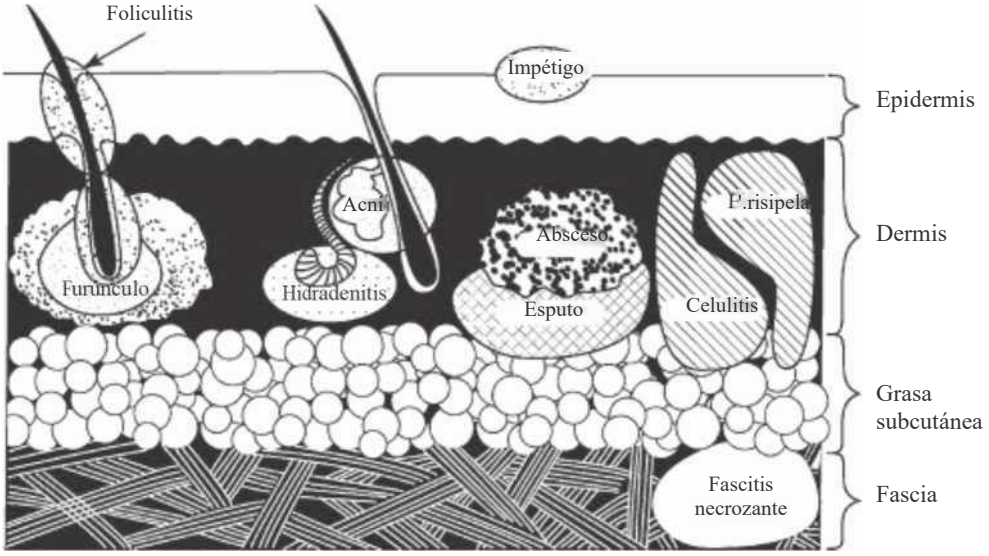


Figura 10.1. Esquema de los sitios anatómicos de infección de tejido blando. Adaptada con el permiso de Saurat JH, Grosshans E, Laugier P, Lachapelle JM, editores. *Dermatologie et vénéréologie.* 2a edición. Paris: Editions Masson; 1990: p. 109.

PUNCTE CHEIE

infecțiilor

pielii și țesuturilor moi

1. Infecțiile superficiale sunt de obicei tratate în ambulatoriu.

a) Mai superficiale: impetigo, erizipel și foliculită

b) Mai profunde, localizate: furunculoză, hidradenită și abcese cutanate

2. Infecțiile mai profunde necesită spitalizare , antibiotice parenterale și, eventual, debridare chirurgicală.

a) Celulita este cel mai superficial tip și poate fi tratată doar cu antibiotice sistemice.

b) Fasceita necrozantă implică fascia și necesită intervenție chirurgicală de urgență.

c) Mionecroza necesită, de asemenea, debridare chirurgicală promptă; este frecvent fatală.

transport microbian specific . Cu toate acestea, odată ce aceste infecții se răspândesc prin țesuturile subcutanate (ca în cazul - celulitei), ele pot deveni fulminante și, dacă nu sunt tratate urgent cu antibiotice parenterale , pot fi fatale.

întârziat sau prezența anumitor afecțiuni predispozante pot duce la extinderea mai profundă a infecției , tromboză vasculară și necroză tisulară. Pe lângă terapia cu antibiotice , aceste infecții mai profunde necesită debridare chirurgicală de urgență .

Cea mai severă formă de infecție a țesuturilor profunde se numește fasceită necrozantă și este frecvent cauzată de GAS. Această infecție este asociată cu tromboza vaselor din fascia și necesită fasciotomie . Infecția streptococică severă poate implica și mușchii și, în acest caz, este definită ca mionecroză („ miozită; necrozantă ″). Fasceita necrozantă și mionecroza duc la sepsis și șoc septic ireversibil. Ca o consecință a acestor forme severe de infecție , GAS este frecvent popularizată în mass-media ca fiind „bacteria"...

INFECȚII CUTANATE GRAVE ȚESUTURI MOI

Celulită

Celulita este una dintre cele mai frecvente boli infecțioase și este tratată de medici care practică o gamă largă de specialități. Celulita este un proces inflamator care implică pielea și țesuturile de susținere, cu o oarecare extindere la țesuturile subcutanate . Cea mai frecventă localizare sunt extremitățile . Nu numai că infecția este frecventă , dar

pacienții prezintă frecvent recurențe ale celulitei.

FACTORI PREDISPOZANȚI

Mulți factori predispozanți cresc probabilitatea apariției celulitei:

- Afectare venoasă sau limfatică secundară intervenției chirurgicale
  Tromboflebită anterioară, traumatisme anterioare sau insuficiență cardiacă congestivă dreaptă .
  Aceste afecțiuni reprezintă cea mai frecventă cauză a celulitei.
- Diabetul zaharat duce la neuropatie .
  boală arterială periferică
  progresivă și ocluzia vaselor mici ,
  Aceste tulburări duc la traume neobservate, vindecare deficitară a rănilor și necroză tisulară.
- Alcoolismul cronic predispune la celulită, probabil ca o consecință a traumatismelor cutanate și a igienei precare.

Nu toți pacienții cu celulită au factori de risc definiți pentru dezvoltarea infecției (aproape 50% dintre pacienți se prezintă fără o boală predispozantă).

CAZUL 10.1

Un bărbat alb, în vârstă de 50 de ani, s-a prezentat la camera de gardă acuzându-se de un eritem fierbinte, care se agrava progresiv, la piciorul stâng. Cu trei zile înainte, își lovise accidental bărbia de o **creangă** *. Aproape 24 de ore mai târziu, a observat că durerea creștea, iar eritemul de la locul accidentării îi străpunsese pielea. Eritemul s-a extins de la bărbie pe tot piciorul inferior. De asemenea, a raportat febră și frisoane.*

La examinarea fizică, acest pacient părea moderat bolnav. Partea inferioară a piciorului drept era roșie și edematoasă, cu excepția unei mici zone de pe partea posterioară a gambei. Marginile eritemului erau neclare. Ganglionii limfatici inghinali drepți erau măriți și sensibili la palpare. Nu exista crepitație; cu toate acestea, piciorul era foarte sensibil. S-a observat o mică leziune a pielii pe partea anterioară a bărbiei drepte.

Anomaliile de laborator au inclus o numărătoare periferică crescută de leucocite (WBC) de 15.500/mm³ · cu 75% leucocite polimorfonucleare (PMN) și 15% forme de bandă. Două seturi de hemoculturi au fost pozitive pentru streptococi hemolitici de grup A.

Așa cum s-a observat în cazul 10.1, celulita duce la inflamația zonei afectate și eritem macular cu confluență largă (vezi Tabelul 10.1). La examinare , se observă de obicei căldură și sensibilitate la nivelul pielii afectate. O examinare atentă relevă - adesea limfangită și limfadenopatie regională ușoară . Trebuie căutată prezența tinea pedis sau a altor anomalii dermatologice, cum ar fi psoriazisul sau eczema , deoarece acestea sunt puncte de intrare prevenibile. Tratamentul acestor afecțiuni dermatologice poate reduce frecvența celulitei recurente. La pacienții care se prezintă LA departamentul de urgență, trebuie căutate constatări sistemice . Sepsisul sistemic (inclusiv febră, frisoane și mialgie) SE observă la pacienții care prezintă celulită severă .

La majoritatea pacienților , celulita este cauzată de streptococi p- hemolitici , inclusiv grupele A, B, C și G. Apariția rapidă a simptomelor în cazul 10.1 a sugerat GAS, care adesea progresează rapid odată ce pătrunde printr-o crăpătură a pielii. *S. aureus* este , de asemenea, o cauză frecventă a celulitei. La copii , H. *influenzae poate* provoca celulită facială sau erizipel.

FORME SPECIALE DE CELULITĂ

Erizipel. Erizipelul este o formă distinctă de celulită superficială. Este asociat cu o inflamație marcată a pielii, cu o delimitare clară între zonele afectate și cele neafectate și adesea cu o afectare limfatică PROEMINENTĂ . Erizipelul este aproape întotdeauna cauzat de GAS de grup A (ocazional de grupa C, G sau B). Este cel mai frecvent la copiii mici și la adulții în vârstă .

Leziunile apar în principal la nivelul extremităților inferioare, dar o proporție semnificativă din cazuri se prezintă cu leziuni pe față. Leziunile de erizipel sunt dureroase , cu aspect edematos și o culoare roșu aprins, indurat. Progresia acestei infecții este

Cuadro 10.1. Diferenciación clínica de las infecciones grave en tejidos blandos

Hallazgo clínico	Celulitis	Fascitis necrosante T lipo I	Fascitis necrosante T-. TT lipo II	Mionecrosis clostridiana	Piomiositis
Fiebre	+++	++	++++	+++	++
Sepsis sistémica	+	++	++++	++++	+
Dolor local	+++	++	++++	++++	++
Gas en tejido	-	++	-	++++	-
Portal obvio de entrada	±	++++	±	++++	-
Diabetes mellitus	±	++++	±	-	-

Adaptado con permiso de www.UptoDate.com "Necrotizing infections of the skin and fascia" por Dennis L. Stevens.

similară cu cea a unui incendiu de pădure, fiind mai activă și roșie la marginea principală.

Celulita clostridială. Celulita clostridială este o infecție superficială, cel mai adesea cauzată de Clostridium *perfringens* . *Este* de obicei precedată de traume locale sau intervenții chirurgicale recente. Se găsește invariabil la nivelul pielii , dar fascia și mușchiul profund nu sunt afectate . Această entitate diferă de mionecroza clostridială, dar sunt necesare o explorare chirurgicală amănunțită și debridare pentru a distinge între cele două. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) sau tomografia computerizată (CT) și măsurarea concentrației de creatin fosfokinază din sângele pacientului ajută, de asemenea, la determinarea dacă țesutul muscular este afectat . Cu toate acestea, studiile imagistice nu ar trebui să întârzie terapia chirurgicală critică atunci când se observă crepitație la examinare sau dacă dovezile clinice arată o infecție progresivă a țesuturilor moi .

PUNCTE CHEIE

Despre celulită

1. O infecție a pielii, cu o oarecare extindere în țesuturile subcutanate.
2. Factorii care predispun la aceasta includ insuficiența venoasă sau limfatică, diabetul zaharat și alcoolismul.
3. Caracteristicile includ eritem, edem, sensibilitate difuză, margină indistinctă și limfadenopatie.
4. Cauzată de streptococi și *stafilococi*
   Haemophilus influenzae este o posibilă cauză la copii .
5. Subtipurile de celulită includ
   a) erizipel (mai superficial; margine ridicată, foarte ascuțită),
   b) celulită clostridială (legată de crepitație , fără afectare musculară) și
   c) celulită anaerobă (miros urât, mai frecvent la pacienții cu diabet).
6. Se tratează cu penicilină rezistentă la penicilinază (oxacilină, nafcilină) sau cu o cefalosporină de primă generație (cefazolină). Se utilizează vancomicină la pacienții alergici la penicilină sau cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină dobândit în comunitate .

Celulita anaerobă non- clostridială . Celulita anaerobă non - clostridială rezultă din infecția cu organisme anaerobe și aerobe mixte care produc gaze în țesuturi. Spre deosebire de celulita clostridială, acest tip de infecție este adesea asociat cu diabetul zaharat și produce frecvent un miros neplăcut. Trebuie diferențiată de mionecroză și fasciita necrozantă prin explorare chirurgicală .

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL CELULITEI

Diagnosticul celulitei nu este de obicei dificil . Tromboza venoasă profundă poate produce unele dintre aceleași manifestări care caracterizează celulita, inclusiv febră, și este principala boală de luat în considerare atunci când ne confruntăm cu un pacient care prezintă modificări ale extremităților inferioare care sugerează celulită. Radioterapia poate provoca eritem și inflamație a pielii și a structurilor aferente și poate fi dificil de diferențiat de celulită la unii pacienți.

TERAPIA SI ISTORICUL NATURAL AL CELULITEI

, în stadiu incipient, poate fi tratată cu penicilină în doze mici (și, dacă se suspectează o infecție stafilococică , cu penicilină rezistentă la penicilinază (nafcilină sau, pentru cazurile mai ușoare, dicloxacilină)). Pentru doze, consultați tabelul 10.2. O cefalosporină de primă generație (cefazolină) acoperă eficient și GAS și *S. aureus sensibil la meticilină (* MSSA). Vancomicina intravenoasă (1 g de două ori pe zi) este o opțiune pentru pacienții sever alergici la penicilină. Vancomicina este, de asemenea, antibioticul de elecție dacă se suspectează CA - MRSA . Alte antibiotice care pot fi utilizate pentru infecția țesuturilor moi cu MRSA includ ... Acestea includ linezolid și daptomicină.

Îngrijirea locală inițială pentru celulită include imobilizarea și ridicarea membrului afectat pentru a reduce inflamația și un pansament rece cu soluție salină sterilă pentru a îndepărta exudatul purulent și a reduce durerea locală. Rezolvarea simptomelor locale prin tratament este de obicei lentă și poate necesita 1 până la 2 săptămâni de terapie. Descuamarea locală a zonei afectate poate fi observată în timpul convalescenței incipiente.

Fasceita necrozantă

Fasceita necrozantă este o infecție rară și adesea fatală a țesuturilor moi care afectează straturile fasciale superficiale ale membrelor, abdomenului și perineului. Această infecție profundă a țesutului subcutanat duce la distrugerea progresivă a fasciei și a grăsimii, dar poate cruța pielea.

FACTORI PREDISPOZANTI SI C

AUZE

Fasceita necrozantă începe de obicei cu o traumă; cu toate acestea, evenimentul declanșator poate părea inofensiv , cum ar fi o simplă vânătaie sau o arsură minoră.

Tabelul 10.2. Tratamentul antibiotic al infecțiilor pielii și țesuturilor moi

Medicament	Doza	Eficacitate relativă	Comentarii
		Celulită ușoară	
Dicloxacilină	250 până la 500 mg	Linia frontului	
Cefadroxil (sau o altă cefalosporină orală de primă generație)	0,5 până la 1 g PO la fiecare 12 ore	Alternativă	Preferata autorului datorită dozajului convenabil
Trimetoprim-sulfametoxazol	1 comprimat dublu PO la fiecare 12 ore	Alternativă	Pentru pacienții alergici la penicilină sau dacă se suspectează prezența rezistenței la meticilină adăugată în comunitate a *S. aureus (CA-MRSA)*
		Celulită severă	
			Consultați durata în text
Nafcilină și oxacilină	1 până la 1,5 g	Prima linie	
Cefazolină	1 până la 1,5 g	Prima linie	Nu este scump, doze mai puțin frecvente
Vancomicină	1 g intravenos c/12 ore	Alternativă	Pentru pacienții alergici la penicilină și CA-MRSA
Linezolid	600 mg intravenos	Alternativă	MRSA
Daptomicină	4 mg/kg intravenos	Alternativă	MRSA
		fasciită necrozantă	
			Vedeți textul pentru durată
Penicilina G, plus clindamicină	4 x 10^6 U IV c/4 h 600 până la 900 mg intravenos la fiecare 8	Linia frontului	Dozajul de penicilină pentru adulții cu greutatea peste 60 kg cu funcție renală normală
Piperacilină-tazobactam	3/0,375 g intravenos	Alternative	Forme utile de monoterapie
Ticarcilină-clavulanat	3,1 g intravenos la		
Imipenem	500 mg intravenos la		
Meropenem	1 g intravenos la		
Ertapenem	1 g intravenos la		
		Mionecroză	
			Vedeți textul pentru durată
Penicilina G plus clindamicină	4 x 10^6 U IV c/4 h 600 până la 900 mg intravenos la fiecare 8	Linia frontului	Dozajul de penicilină pentru adulții cu greutatea peste 60 kg cu funcție renală normală
		Impetigo	
			Tratament timp de 10 zile; tratamentul previne complicațiile post-streptococice
Eritromicină	250 mg oral la	Linia frontului	Poate provoca toxicitate gastrointestinală
Dicloxacilină	250 mg PO c/6 h	Prima linie	
Cefalexină	250 până la 500 mg	Alternativă	
Mupirocină	Aplicați c/12h	Alternativă	Unguent cu polietilen glicol
		F urúnculos, abscesos en la piel	
Clindamicină	150 mg PO c/6 h	Prima linie	Dacă preferați, sunteți suspectat de
Dicloxacilină	250 până la 500 mg	Prima linie	
Trimetoprim-sulfadiazină	1 comprimat dublu PO c/12 h	Alternativă	Prima linie de apărare dacă se suspectează CA-MRSA

(continuă)

Tabelul 10.2. *(Continuare)*

Medicament	Doza	Eficacitate relativă	Comentarii
Amoxicilină-clavulanat	875 mg oral la fiecare 12 ore	Alternativă	Utilizare în abcese perirectale, perivaginale sau periorale
Mușcături de animale sau de oameni			
Amoxicilină-clavulanat	875 mg oral la fiecare 12	Linia frontului	Profilaxie, 3 până la 5 zile
Amoxicilină-sulbactam	3 g intravenos o dată		Profilaxia în camera de gardă
Clindamicină, plus de ciprofloxacină	900 mg intravenos, urmat 300 mg oral la fiecare 6	Alternativă	Pentru pacienții alergici la penicilină, nu există un regim terapeutic conceput cu eficacitate dovedită.

sau o mușcătură de insectă. Dar poate fi rezultatul unei suprainfecții bacteriene la varicelă. De asemenea , a fost sugerată o relație între utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene și progresia sau dezvoltarea unei infecții gastrice necrozante .

Fasceita necrozantă a fost clasificată în două grupe pe baza bacteriologiei și manifestărilor clinice (vezi Tabelul 10.1). Tipul I este o infecție polimicrobiană cu diverse bacterii gram-pozitive și gram-negative, aerobe și anaerobe ; de obicei se izolează patru până la cinci bacterii patogene . Microorganismele infecțioase includ *S. aureus* , GAS, *Escherichia coli* , *Peptostreptococcus* , *Clostridium* , *Prevotella* , *Porphyromonas și* speciile de Bacteroides . Această *infecție* este cel mai frecvent asociată cu diabetul zaharat. Tipul II este cauzat de un *singur* microorganism, de obicei GAS *(Streptococcus pyogenes).* Fasceita necrozantă cauzată de GAS a fost numită „ gangrenă streptococică " sau „ sindrom cho ".

„ Infecție streptococică toxică ". În ultimii ani , infecțiile invazive cauzate de GAS, cum ar fi fasciita necrozantă, au crescut semnificativ. Aproape toate cazurile sunt dobândite în comunitate, dar un procent semnificativ poate fi dobândit nosocomial sau în aziluri de bătrâni . Din ce în ce mai mult, CA-MRSA este raportat ca fiind cauza acestei infecții . Iar în comunitățile în care se știe că CA-MRSA este prevalent, tratamentul antibiotic empiric ar trebui să acopere acest agent patogen , în funcție de rezultatele culturilor.

Bacteriile asociate cu fasciita necrozantă depind de afecțiunile care duc la infecție . Trei afecțiuni clinice importante au fost asociate cu fasciita necrozantă de tip I:

1. **Diabetul zaharat.** Fasceita necrozantă cu floră mixtă apare mai frecvent la pacienții diabetici. Aceste infecții apar de obicei la nivelul picioarelor, cu răspândire rapidă de-a lungul fasciei în gamba principală. Fasceita necrozantă trebuie luată în considerare la pacienții diabetici cu celulită care prezintă și semne sistemice de infecție , cum ar fi tahicardia, leucocitoza, hiperglicemia marcată sau acidoza. Fasceita necrozantă poate apărea și în alte zone ale corpului, inclusiv în regiunea capului și gâtului, pe lângă perineu .
2. **Fasceita necrozantă cervicală.** Fasceita necrozantă cervicală poate rezulta dintr-o perturbare a integrității membranelor mucoase în urma unei intervenții chirurgicale sau a unei instrumente sau dintr-o infecție odontogenă . În regiunea capului și gâtului, penetrarea bacteriană în compartimentele fasciale poate duce la un sindrom cunoscut sub numele de angină Ludwig (o inflamație care se răspândește rapid în spațiile submandibulare și sublinguale).
3. **Gangrena Fournier . În** zona perineală , penetrarea - mucoasei gastrointestinale sau uretrale poate provoca gangrena Fournier, o infecție agresivă. Aceste infecții încep brusc cu durere acută și se pot răspândi rapid la peretele abdominal anterior, la mușchii fesieri și , la bărbați , la scrot și penis.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC PRECOCE

CAZUL 10.2

Un bărbat de culoare în vârstă de 63 de ani s-a prezentat la departamentul de urgență cu o ușoară umflare a piciorului drept și a gleznei, care prezenta o sensibilitate excesivă la atingere, cu antecedente de o zi. Avea un istoric lung de abuz de alcool și ciroză. Era afebril la ***prezentare*** *și a fost trimis acasă cu cefalexină. Două zile mai târziu, s-a întors plângându-se de febră și umflături crescute . A fost internat în spital și i s-a inițiat administrarea intravenoasă de clindamicină și gentamicină.*

În ciuda noii terapii, umflarea și eritemul de la nivelul piciorului nu s-au ameliorat. La examenul fizic, în a treia zi de spitalizare, a părut grav bolnav și septic . Temperatura sa era de 39,6°C, pulsul de 120 de bătăi pe minut, iar tensiunea arterială de 90/70 mmHg. S-a observat un eritem marcat, împreună cu edem al gleznei drepte care se extindea spre regiunile anterioară și laterală ale piciorului, spre genunchi. S-a observat o nouă pată de piele roșu-violet închis, de 1 x 1 cm, extrem de sensibilă la palpare. Nu s-a observat limfadenopatie.

Studiile de laborator au relevat un număr de leucocite de 25.000, cu 90% PMN-uri. Explorarea chirurgicală de urgență a relevat o zonă de fascie necrotică, compatibilă cu fasciita necrozantă. Culturile intraoperatorii au dezvoltat E. coli *și* Bacteroides fragilis .

Diagnosticul precoce al fasciitei necrozante este esențial deoarece, așa cum s-a observat în cazul 10.2, progresia de la un proces neevident la unul care implică distrugerea extinsă a țesuturilor poate fi foarte rapidă . Este dificil și, de asemenea, prea important să se diferențieze infecțiile necrozante de infecțiile comune ale țesuturilor moi, cum ar fi celulita și impetigo. Probabil că un grad ridicat de suspiciune este cel mai important instrument pentru diagnosticul precoce . Stabilirea unui diagnostic precis este imperativă deoarece infecțiile necrozante se răspândesc adesea rapid și pot duce la insuficiență multiplă de organe , sindrom de detresă respiratorie acută la adulți și deces .

Așa cum s-a observat în cazul 10.2, durerea de origine necunoscută, care crește rapid în intensitate în timp, poate fi prima manifestare a fasciitei necrozante. Cu toate acestea, la unii pacienți, semnele și simptomele infecției nu sunt evidente la început. Eritemul poate fi prezent difuz sau local, dar durerea acută, în absența oricăror manifestări cutanate, este singurul indiciu al infecției la unii pacienți. În decurs de 24 până la 48 de ore, eritemul se poate dezvolta sau se poate închide la culoare, ajungând la o culoare roșu-purpuriu (așa cum s-a observat în cazul 10.2), adesea cu vezicule sau bule . De asemenea, se pot dezvolta vezicule pe pielea cu aspect altfel normal. Stadiul bulos este asociat cu distrugerea extinsă și profundă a țesuturilor moi , care poate duce la fasciită necrozantă sau mionecroză; acești pacienți prezintă adesea febră și toxicitate sistemică . Pe lângă durere și manifestările cutanate, în primele 24 de ore pot apărea și febră, stare generală de rău, mialgie, diaree și anorexie . Hipotensiunea arterială poate fi prezentă inițial sau se poate dezvolta în timp .

Fasceita necrozantă poate fi distinsă de gangrena gazoasă, piomiozită și miozită. Biopsiile pe secțiuni congelate ale pielii și țesutului subcutanat s-au dovedit utile pentru diagnosticarea precoce a fasciitei necrozante. Cu toate acestea , oricare dintre anomaliile descrise mai sus ar trebui să fie suficientă pentru a justifica explorarea chirurgicală . Este important să se continue intervenția chirurgicală, mai degrabă decât să se amâne procedura pentru a obține un studiu imagistic . De fapt, fasciita necrozantă și miozita sunt boli adesea diagnosticate de chirurgi în sala de operație, ducând frecvent la debridare extinsă. Studiile imagistice , cum ar fi radiografia , CT și RMN-ul țesuturilor moi, sunt cele mai utile dacă este prezent gaz în țesut. Cu toate acestea , în absența gazului, aceste tehnici nu sunt utile pentru diferențierea celulitei de fasciită, iar RMN-ul tinde să supraestimeze gradul de afectare a țesutului profund .

TRATAMENT

Medicii de terapie intensivă și chirurgii ortopezi sunt adesea primii profesioniști din domeniul sănătății care evaluează pacienții cu aceste infecții și, prin urmare, trebuie să fie familiarizați cu această boală potențial devastatoare și cu gestionarea acesteia. Diagnosticul adecvat și administrarea imediată a tratamentului sunt cruciale . cu antibiotice adecvate și debridare chirurgicală Tratamentul de urgență agresiv al tuturor țesuturilor afectate este esențial pentru reducerea morbidității și mortalității.

Intervenție chirurgicală. Principalii indicatori pentru intervenția chirurgicală sunt durerea acută , sepsisul, febra și valorile crescute ale creatin-fosfokinazei în sânge, cu sau fără constatări radiografice. Dacă este posibilă fasciita necrozantă , singura metodă de diagnostic definitivă este explorarea chirurgicală. După debridarea inițială , infecția poate continua să progreseze dacă nu a fost îndepărtat tot țesutul necrotic . Prin urmare , este frecvent necesară reexplorarea chirurgicală și trebuie efectuată ori de câte ori este necesar .

Antibiotice. Unele studii recente au sugerat că clindamicina este superioară penicilinei în tratamentul fasciitei necrozante sau al mionecrozei experimentale cauzate de GAS.

Clindamicina poate fi mai eficientă deoarece acest antibiotic nu este afectat de dimensiunea inoculului bacterian sau de stadiul de creștere. Aceasta suprimă producția de toxine , facilitează fagocitoza *S. pyogenes și are un* efect post-antibiotic de lungă durată . Astăzi , majoritatea experților recomandă terapia combinată cu penicilină G și clindamicină (vezi Tabelul 10.2). În comunitățile în care CA-MRSA este prevalent, trebuie adăugată terapia empirică cu vancomicină , în funcție de rezultatele culturii.

La pacienții cu diabet zaharat sau gangrenă Fournier , tratamentul cu antibiotice trebuie să se bazeze pe rezultatele colorației Gram , cultură și teste de sensibilitate. Cu toate acestea , este necesar un tratament empiric precoce : ampicilina (combinată cu clindamicină sau metronidazol) sau ampicilina-sulbactam sunt adecvate. Poate fi necesară o acoperire mai largă pentru germenii Gram -negativi dacă pacientul a fost recent spitalizat sau a primit recent tratament antibiotic . Ticarcilină-clavulanat, piperacilină-tazobactam sau un carbapenem (meropenem, imipenem, ertapenem) în monoterapie oferă o acoperire empirică adecvată .

Măsuri suplimentare. Deoarece hipotensiunea arterială sau scurgerea capilară difuză nu pot fi depistate la pacienții cu șoc, sunt frecvent necesare cantități masive de fluide intravenoase (10 până la 20 l zilnic), pe lângă vasopresoare.

PUNCTE CHEIE

Despre fasciita necrozantă

1. Această infecție subcutanată profundă provoacă necroza fasciei și a grăsimii subcutanate.
2. Cauzele includ streptococii de grup A, *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină dobândit în comunitate (CA-MRSA) sau o infecție mixtă cu bacterii gram-pozitive și gram-negative aerobe și anaerobe.
3. Durerea acută este adesea cel mai timpuriu simptom ; un aspect septic și tahicardia sunt, de asemenea, sugestive.
4. Explorarea chirurgicală sau o biopsie cu punch este necesară pentru diagnostic.
5. Tratamentul ar trebui să includă

a) debridare chirurgicală agresivă și frecvent repetată ;
b) antibiotice sistemice (streptococ de grup A: penicilină și clindamicină; infecție mixtă: ticarcilină-clavulanat, piperacilină-tazobactam sau un carbapenem; CA-MRSA: vancomicină) și
c) substituție volemică și vasopresoare.
d) În cazul pacienților în stare critică, trebuie luată în considerare administrarea intravenoasă de imunoglobuline.

presori precum dopamina sau epinefrina, pentru a menține perfuzia tisulară .

Mai multe studii și serii de cazuri recente sugerează efectul benefic al administrării intravenoase de imunoglobuline în doze mari pentru neutralizarea toxinelor streptococice circulante. În opinia autorului , această formă de terapie este justificată în cazurile de infecție severă . Din păcate , chiar și cu terapie optimă , fasceita necrozantă este asociată cu o mortalitate ridicată (20 până la 60%).

Mionecroză

Mionecroza (numită și miozită necrozantă) este o infecție musculară rară, cu evoluție rapidă și care pune viața în pericol . Recunoașterea timpurie și tratamentul intensiv sunt esențiale. Infecțiile care duc la necroză musculară se datorează aproape în întregime infecției cu specii de Clostridium (gangrenă *gazoasă).* Miozita gangrenoasă spontană este o altă infecție invazivă cauzată de GAS , care are adesea elemente care se suprapun cu cele ale fasciitei necrozante. Aceste infecții se dezvoltă de obicei după răspândirea contiguă dintr -o zonă traumatizată sau chirurgicală sau după răspândirea spontană dintr -o însămânțare a mușchiului .

FACTORI PREDISPOZANȚI ȘI C

AUZE

clostridială atribuită lui *C. perfringens* apare după o traumă care implică o leziune profundă, penetrantă (de exemplu, o plagă prin împușcare sau cuțit sau o leziune prin strivire, cum ar fi cele întâlnite frecvent în război). Alte afecțiuni asociate cu gangrena gazoasă traumatică includ intervențiile chirurgicale la nivelul intestinului și post-avort cu placentă retenționată . Gangrena gazoasă clostridială poate fi , de asemenea, spontană și netraumatică și este frecvent asociată cu *C. septicum* (vezi Cazul 10.3, mai târziu în acest capitol). Multe dintre aceste cazuri spontane apar la pacienții cu căi de intrare gastrointestinale , cum ar fi adenocarcinomul.

Multe alte entități clinice pot fi legate de leziuni musculare și ar trebui luate în considerare la pacienții care prezintă miozită:

1. **Miozită sau piomiozită tropicală.** S. *aureus* și uneori alte microorganisme pot provoca un abces muscular primar (piomiozită) în absența unui loc aparent de infecție . Piomiozita este mai frecventă în zonele tropicale .

Z IMIÙPPI AHÛC nûovAconl-ûc iivAiíAPorioc HX/ **necroze cauzate de *Viprio yui-***

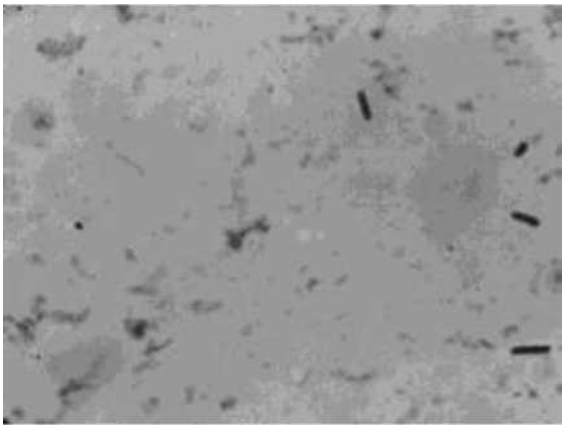
Infecțiile *cu Vibrio nificius* afectează pielea, fascia și mușchii și sunt mai frecvente în rândul pacienților cu ciroză, al persoanelor care consumă crustacee crude sau al celor care locuiesc pe coastă .

Un anumit procent de infecții virale, cum ar fi gripa acută A, pot provoca , de asemenea, leziuni musculo-scheletice , care pot duce , de asemenea , la rabdomioliză .

FIZIOPATOLOGIA INFECȚIILOR CLOSTRIDIENE

Traumatismul inițial introduce microorganisme (fie vegetative , fie sub formă de spori) direct în țesutul profund. Simultan , prin deteriorarea țesutului , se creează un mediu anaerob cu un - potențial de oxidare - reducere scăzut și un pH acid , optim pentru creșterea microorganismelor clostridiene . Necroza progresează la 24 până la 36 de ore după leziunea traumatică .

Distrugerea rapidă a țesuturilor asociată cu infecția cu clostridii se explică prin capacitatea bacteriei de a produce toxine. Toxina sa-a are activitate de fosfolipază C și sfingomielinază. Această toxină induce agregarea plachetară și a PMN, rezultând ocluzia vaselor de sânge și necroza tisulară rapidă , facilitând astfel un mediu anaerob pentru creșterea clostridiilor . În plus , toxina-a suprimă direct contracția cardiacă . Tetatoxina este o citolizină dependentă de colesterol și, combinată cu activitatea fosfolipazică a toxinei-a, poate duce la degradarea globulelor roșii (leucocite), a celulelor endoteliale vasculare și a miocitelor. În plus , tetatoxina stimulează producerea multiplelor citokine inflamatorii care produc dilatarea vaselor de sânge și hipotensiune arterială .



B
.

Figura 10-2. Mionecroză clostridială. **A.** Pacient din cazul 10.3 supus debridării chirurgicale. Pielea de pe brațul și umărul stâng are un aspect roșu-brun. **B.** Colorație Gram a lichidului maro obținut din blisterul mare de pe brațul pacientului. Observați bastonașele gram-pozitive mari și absența celulelor inflamatorii . *Vedeți imaginea color de pe placa 2.*

Clostridia poate pătrunde în organism și pe alte căi decât traumatismele. *C. septicum* se răspândește cel mai adesea pe cale hematogenă la țesuturile moi. Infecția cu acest agent patogen însoțește de obicei o leziune intestinală , în special carcinomul cecal (vezi Cazul 10.3 mai jos) . *C. sordellii* poate fi găsit în flora vaginală și poate deveni invaziv în urma unui avort manual sau farmacologic (RU486). Adesea, infecția cu C. *sordellii este* însoțită de o constelație de constatări: absența febrei, hemoconcentrare datorată creșterii permeabilității vasculare și un număr foarte mare de leucocite (reacție leucemoidă) , urmată de șoc. *Clostridium septicum, Clostridium sordellii și* multe alte specii de Clostridia au cauzat infecții grave în urma plasării chirurgicale a alogrefelor de țesut contaminate . Sterilizarea de rutină a alogrefelor de țesut poate să nu elimine sporii *de Clostridium ,* explicând această complicație , care poate fi fatală.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC *: Pielea avea acum un aspect*

CAZUL 10.3

Un șofer de camion în vârstă de 54 de ani s-a prezentat la departamentul de urgență cu o durere acută, apărută brusc, la nivelul umărului stâng. La examinarea fizică, s-a manifestat o sensibilitate acută la nivelul umărului stâng, iar pacientului i s-au administrat medicamente pentru suspiciunea de bursită. Patru ore mai târziu, bărbatul s-a întors la departamentul de urgență. Părea de culoare bronz. Aspirația a relevat un lichid maroniu , iar o colorație Gram a arătat baciluțe Gram-pozitive și nicio PMN (Figura 10.2).

S-a inițiat administrarea de penicilină intravenoasă, dar, în ciuda terapiei cu antibiotice, edemul și eritemul au progresat la nivelul brațului. În decurs de o oră, acestea s-au extins la cot. Hematocritul pacientului a scăzut de la 45% la 230 % în aceeași perioadă. Gazele erau ușor palpabile, iar pe radiografii s-a observat aer subcutanat în braț și pe peretele toracic stâng. În sala de operație, brațul a fost amputat, iar peretele toracic stâng a fost debridat. În multe zone, mușchiul era necrotic și avea un aspect de carne gătită; nu s-a contractat la stimularea electrică. În ciuda debridării agresive, a transfuziilor multiple de sânge și a suportului respirator, pacientul a dezvoltat un șoc ireversibil și a decedat la 18 ore de la internare. Hemoculturile și culturile de țesuturi au fost pozitive pentru C. septicum. *Autopsia a relevat un carcinom incipient al cecumului.*

septic și confuz. Pulsul său era de 125 de bătăi pe minut, iar tensiunea arterială era de 80/50 mmHg. S-a observat o veziculă mare deasupra mușchiului deltoid stâng.

Așa cum este ilustrat în Cazul 10.3, primul simptom în gangrena gazoasă traumatică sau bacteriemică este de obicei apariția rapidă a durerii severe la locul infecției . Perioada medie de incubație poate fi mai mică de 24 de ore, dar variază de la 6 ore la câteva zile și poate depinde de dimensiunea inoculului

bacterian și de gradul de afectare vasculară. Pielea de deasupra zonei infectate poate părea inițial palidă , dar se schimbă rapid într- o culoare bronzată și apoi într- un roșu - violet . Devine întinsă și extrem de sensibilă, cu vezicule deasupra (Figura 10.2). Un semn local important este prezența aerului. Așa cum s-a observat în cazul 10.3, semnele de sepsis sistemic se dezvoltă rapid . Acestea includ :

PUNCTE CHEIE

Despre mionecroză

1. Cauzată în principal de *Clostridium perfringens* și *C. septicum* (acesta din urmă legat de cancerul intestinal).
2. Clostridia *a* și tetatoxina deprimă contracția miocardică, degradând leucocitele și roșiile și provocând necroză tisulară și vasodilatație.
3. Pielea capătă o culoare bronzată; apoi apar vezicule . Se simte aer și există o sensibilitate extremă la atingere. Sepsisul, tahicardia și hipotensiunea arterială sunt frecvente.
4. Radiografiile evidențiază gaz subcutanat.
5. Tratamentul trebuie să fie rapid:
   a) Îndepărtați tot țesutul necrotic și amputați membrul infectat
   b) Penicilină și clindamicină intravenoase
   c) Oxigen hiperbaric, dacă este disponibil
6. În ciuda tratamentului, rezultatul este de obicei fatal.

insuficiență multiplă de organe . Când este prezentă bacteriemia clostridială, aceasta poate fi asociată și cu hemoliză extinsă . Gazul poate fi detectat în țesutul moale prin examen fizic , radiografii , CT sau RMN. Prezența bastonașelor Gram-variabile la locul leziunii ajută la stabilirea unui diagnostic definitiv .

TRATAMENT

Penicilina, clindamicina, metronidazolul și unele cefalosporine au o activitate in vitro excelentă *împotriva C. perfringens și a altor* clostridii . *Așa cum* s-a descris în cazul gangrenei streptococice , se recomandă combinația de penicilină și clindamicină . Se așteaptă ca această combinație să reducă producția de toxine și să distrugă microorganismul (vezi Tabelul 10.2).

chirurgicală agresivă trebuie efectuată urgent dacă există speranță de îmbunătățire a supraviețuirii și de conservare a țesutului. Este esențial ca tot țesutul necrotic să fie îndepărtat și ca marginile de excizie să conțină sângerări din țesutul sănătos. Evident, este mai ușor să debridezi un membru decât trunchiul . În cazul 10.3, infecția s-a răspândit la peretele toracic , făcând imposibilă debridarea

comp

letă . Dacă ...

Gangrena gazoasă anaerobă și , dacă sunt disponibile facilități de oxigen hiperbar , această modalitate trebuie luată în considerare . Natura fulminantă a mionecrozei clostridiene și producția extensivă de toxine asociate fac ca aceasta să fie...

Infecția poate fi deosebit de letală. Dacă nu se realizează o debridare agresivă timpurie a tuturor țesuturilor infectate, este de așteptat un rezultat fatal .

INFECȚIE CU ARSURI

Patologia arsurilor

Toate arsurile devin colonizate cu microorganisme . Escarele arsurilor sunt compuse din derm mort și denaturat în care o mare varietate de microbi pot prospera. Numărul de microorganisme, virulența lor intrinsecă și gradul în care invadează țesuturile gazdă determină semnificația lor.

Deși este de așteptat colonizarea microbiană , invazia țesutului înconjurător este un semn periculos. Microorganismele asociate cu infecția invazivă variază de la o instituție la alta și, de asemenea, *în timp. Printre agenții patogeni comuni se numără Enterobacter cloacae, S. aureus, S. epidermidis, Enterococcus faecalis, E. coli, Pseudomonas aeruginosa, Klebsiella pneumoniae și Acinetobacter baumannii.* Infecțiile fungice locale și sistemice devin din ce *în* ce *mai frecvente . Mucormicoza (Zygomycetes)* , *Fusarium și Candida sunt cele mai frecvent întâlnite ciuperci . Sunt necesare îngrijire* intensivă a rănilor și o vigilență extremă pentru a controla concentrația *de microorganisme din plaga arsă* , ca efort de a proteja pacienții de sepsisul invaziv al plăgii arsuri.

Infecțiile plăgilor arse sunt de obicei clasificate ca invazive sau neinvazive, pe baza biopsiei tisulare . Dacă o astfel de rană este lăsată pe loc și tratată cu debridare adecvată și antibiotice topice , după 2 până la 3 săptămâni, microorganismele naturale care colonizează rana promovează separarea escarelor prin producerea de colagenaze bacteriene . Se formează un strat de țesut de granulație acolo unde se separă escara, iar îmbunătățirea fluxului sanguin și a hipermetabolismului plăgii ajută la limitarea proliferării microbiene .

Când infecțiile plăgilor prin arsuri devin invazive , concentrația de microorganisme crește la peste un milion pe gram de țesut, iar microorganismul invadator este ușor de observat în specimenele de biopsie . Țesutul de granulație în curs de dezvoltare devine edematos și palid , cu ocluzie și tromboză ulterioară a vaselor de sânge nou formate . Lipsa sângerării este evidentă la explorarea chirurgicală a plăgii . Pe măsură ce infecția progresează , suprafața devine evident necrotică , iar infecția se răspândește rapid .

În cazul sepsisului invaziv al arsurilor trebuie aplicat un prag de suspiciune foarte scăzut. Încercările de detectare precoce trebuie să fie agresive și este important să se evite terapia excesiv de viguroasă . Din fericire , apariția îndepărtării chirurgicale agresive a arsurilor a făcut ca sepsisul din arsuri să fie un eveniment rar .

Caracteristici clinice

Prezența microorganismelor în rană și necroza tisulară continuă în

escara arsurii au ca

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește infecțiile cu arsuri

1. Pielea arsă oferă un mediu fertil pentru creșterea bacteriilor.
2. Microorganismele asociate cu infecțiile invazive includ
   a) bacterii aerobe gram-pozitive *(Staphylococcus aureus* și *S. epidermidis,* enterococi) și
   b) bacterii aerobe gram-negative *(Enterobacter, Escherichia coli, Klebsiella, Pseudomonas* și *Acinetobacter*).
3. Pacienții cu arsuri sunt de obicei febrili și prezintă tahicardie sinusală; deteriorarea bruscă indică de obicei sepsis.
4. Debridarea și terapia antimicrobiană topică sunt principalele măsuri terapeutice.
5. Antibioticele cu spectru larg se administrează atunci când se suspectează sepsisul.

Acest lucru duce la producerea continuă de pirogeni endogeni . Prin urmare , arsurile sunt aproape întotdeauna însoțite de febră persistentă . Prin urmare, febra nu este de obicei un semn util în determinarea dacă un pacient cu arsuri are o infecție invazivă .

Antibiotice

Antibioticele sistemice joacă un rol foarte mic în profilaxia infecțiilor limitate la arsură, deoarece natura avasculară a plăgii împiedică livrarea adecvată de antibiotice la bacterii. Din fericire , excizia precoce a arsurii a redus considerabil această problemă (deși nu a eliminat-o) . Preparatele antibacteriene topice au redus, de asemenea, gradul de colonizare .

Când infecțiile apar la toate locurile (plămân , rană etc.), infecția sistemică este cea mai frecventă cauză de deces la pacienții cu arsuri . Rata ridicată a mortalității legate de infecție se explică printr -o combinație de imunosupresie , afectarea parenchimului pulmonar cauzată de inhalarea fumului și incapacitatea de a acoperi imediat rana pentru a oferi o barieră eficientă împotriva infecției , chiar dacă arsurile masive pot fi excizate .

Pacientul cu arsuri prezintă aceleași semne de sepsis ca și alți pacienți în stare critică, cu excepția faptului că starea hiperdinamică „normală" a pacientului cu arsuri imită unele dintre semnele tipice ale sepsisului . Modificările stării, mai degrabă decât prezența sau absența unor anomalii specifice , sunt mai utile în determinarea dacă un pacient cu arsuri a dezvoltat sepsis .

Tratament

cu arsuri severe este foarte dificil. Antibioticele sistemice adecvate pot ameliora unele manifestări sistemice , dar ele fac puțin în tratarea infecției primare din plaga cu arsură severă . Excizia de urgență a escarei arsurii infectate este principala modalitate de tratament. Excizia îndepărtează sursa infecției , dar poate apărea bacteriemie severă în timpul operației . Prin urmare , este necesară o acoperire antibiotică specifică . În plus , operațiile efectuate la pacienții cu funcție cardiovasculară și pulmonară afectată sunt prea riscante .

INFECȚII CUTANATE MAI PUȚIN SEVERE, MAI FRECVENTE ȘI LOCALIZATE

Impetigo

Impetigo este o infecție superficială veziculopustuloasă a pielii care apare în principal pe zonele expuse ale feței și extremităților. Infecția este mai frecventă în condiții de umiditate caldă și predominantă la copii . Sărăcia , supraaglomerarea și igiena personală precară favorizează impetigo-ul , care se răspândește ușor la membrii familiei . Purtătorul de GAS și *S. aureus* predispune la impetigo ulterior .

Nu este posibil să se facă distincția clinică între impetigo-ul rezultat în urma infecției cu GAS, *S. aureus* sau ambele. În cazul tipic , se formează vezicule și pustule, care apoi se rup și acoperă cu o crustă . Pacienții afectați dezvoltă adesea diverse leziuni roșii, sensibile, în zonele expuse, la locurile cu traumatisme cutanate minore, cum ar fi înțepăturile de insecte și abraziunile. Impetigo are ca rezultat sepsis minim sau deloc , dar poate fi însoțit de limfadenopatie locală . Glomerulonefrita poststreptococică este o complicație .

mai puțin frecvente , dar pot fi prevenite prin tratament antibiotic precoce .

Impetigo poate fi tratat topic (vezi Tabelul 10.2) , dar când sunt prezente leziuni multiple , terapia sistemică orală este adecvată. Deși penicilina a fost tratamentul de elecție pentru impetigo , acest antibiotic nu mai este recomandat deoarece *S. aureus* produce aproape universal p - lactamază , care inactivează penicilina. Cele mai eficiente antivirale topice sunt amoxicilină-clavulanat, eritromicină, cefalexină, dicloxacilina și unguentul cu mupirocină și, prin urmare, trebuie utilizate cu excepția cazului în care tulpinile stafilococice locale nu dezvoltă rezistență la agentul selectat. Tratamentul preferat este eritromicina orală (250 mg sau, la copii , 2,5 până la 12,5 mg/kg la fiecare 6 ore timp de 10 zile) sau unguentul cu mupirocină pe bază de glicol-polietilenă aplicat topic. Cefalexina orală (250 mg la fiecare 6 ore sau 500 mg de două ori pe zi timp de 10 zile) este o altă opțiune.

Foliculită

Foliculita este o piodermie localizată la nivelul foliculilor de păr . Mulți factori predispun la dezvoltarea acesteia. Persoanele cu purtătoare nazală de *S. aureus au* o incidență mai mare de foliculită. Expunerea la piscine și căzi cu hidromasaj

PUNCTE CHEIE

Despre impetigo și foliculită

1. Impetigo provoacă leziuni veziculare superficiale care formează o crustă.
   a) Este cauzată de streptococi de grup A și *Staphylococcus aureus*.
   b) Se tratează cu amoxicilină-clavulanat, dicloxacilină, cefalexină sau eritromicină. Pentru boala localizată, se poate utiliza mupirocină topică.
2. Foliculita este o infecție localizată la nivelul foliculilor de păr.
   a) *S. aureus* este cea mai frecventă cauză (adesea legată de transportul nazal).
   b) *Pseudomonas aeruginosa* este asociată cu foliculita - „vârtej"
   c) *Candida* apare adesea după utilizarea antibioticelor cu spectru larg.
   d) Infecția este de obicei tratată cu antibiotice topice și antifungice; antibioticele sistemice nu sunt recomandate.

Foliculită . Un carbuncul este un grup de abcese în țesutul subcutanat care drenează prin foliculii de păr . S. *aureus este* cea mai frecventă cauză a ambelor leziuni. Furunculele și carbunculii apar atunci când zonele pielii care conțin foliculi de păr sunt expuse la frecare și transpirație . Ceafa, fața , axilele și fesele sunt frecvent afectate. Factorii predispozanți pentru aceste leziuni includ obezitatea și terapia cu corticosteroizi. Deși funcția defectuoasă a neutrofilelor a fost investigată în această afecțiune, aceasta a fost rareori descoperită.

Furunculoza este o leziune nodulară dureroasă, care de obicei drenează puroi spontan . Infecțiile cu CA - MRSA tind să se dezvolte mai rapid și sunt frecvent diagnosticate confundat cu mușcături de păianjen . Simptomele sistemice sunt mai puțin frecvente , iar apariția febrei sugerează o infecție mai profundă .

Majoritatea pacienților cu furuncule pot fi tratați cu comprese calde pentru a facilita drenajul spontan . În cazul furunculelor sau al furunculelor la un pacient febril , terapia trebuie direcționată către

Tratament antimicrobian împotriva *S. aureus .*

Dicloxacilina este un tratament de primă linie , sau clindamicina la pacienții alergici la penicilină . Când se suspectează prezența CA-MRSA, trimetoprim-sulfametoxazolul este de obicei eficient; cu toate acestea, progresia continuă a infecției poate justifica spitalizarea și administrarea intravenoasă de vancomicină, daptomicină sau linezolid . Drenajul chirurgical poate fi necesar

agua caliente contaminadas con *P. aeruginosa* debido a le cloración inadecuada puede provocar foliculitis " de remolino" . La administración de antibióticos o la terapia cor corticoesteroides predispone a la foliculitis por *Candida*.

Las lesiones de la foliculitis con frecuencia son pequeñas y múltiples. Son eritematosas y pueden tener una pústula central en el pico de la lesión levantada. La foliculitis no causa sepsis sistémica. Las lesiones pueden drenarse espontáneamente o resolverse sin cicatriz. El patógeno que con más frecuencia es responsable de la foliculitis es *S. aureus,* pero *P aeruginosa y* las especies de *Candida* también pueden provocar la enfermedad.

Los antibióticos sistémicos no muestran ser útiles en el tratamiento de la foliculitis. Las terapias tópicas, como compresas calientes de solución salina y agentes antimicóticos o antibacterianos tópicos suelen ser su fi cientes. El uso mensual de ungüento de mupirocina aplicado bilateralmente en los orifi cios nasales anteriores, dos veces al día, por 5 días, cada mes, reduce la incidencia de colonización nasal con *S. aureus* y la recurrencia de foliculitis o furunculosis en los pacientes con defi ciencias inmunitarias que son portadores de *S. aureus y* que presentan recurrencias frecuentes de foliculitis. La principal complicación que preocupa es la foliculitis recurrente, pero la infección progresiva que se atribuye a *P aeruginosa* puede pre

PUNTOS CLAVE

Sobre los furúnculos y los carbúnculos

1. Los furúnculos son lesiones nodulares resultantes del progreso de la foliculitis.
2. Los carbúnculos son abscesos subcutáneos más grandes que representan el progreso a partir de los furúnculos.
3. Ambas infecciones son provocadas por *Staphylococcus aureus*, incluidas las cepas resistentes a la metici- lina adquiridas en la comunidad (CA-MRSA).
4. El tratamiento puede incluir
   a) compresas calientes para promover el drenado espontáneo,
   b) antibióticos orales, si se desarrolla fiebre (dicloxacilina, cefalexina, clindamicina o trimetoprim-sulfametoxazol para CA-MRSA) y
   c) drenado quirúrgico, si no se presenta drenado espontáneo
5. Para la prevención, resultan útiles las soluciones de clorhexidina para la higiene personal, la mupirocina para prevenir el transporte nasal y los antibióticos profilácticos.
6. Estas infecciones pueden ser peligrosas:
   a) En la cara, pueden provocar infección del seno cavernoso.
   b) Se puede presentar bacteremia, si se manipulan las lesiones.

Furunculosis y carbúnculos

La furunculosis es un nódulo infl amatorio que rodea un folículo de cabello. Por lo general, sigue a un episodio de

în cazurile în care nu are loc drenaj spontan și tratamentul antibiotic nu rezolvă leziunile .

Dacă există furunculoză recurentă sau continuă, se recomandă administrarea de clorhexidină pentru îmbăiere , împreună cu atenție la igiena personală, spălarea corespunzătoare a hainelor, lenjeriei de pat și prosoapelor și proceduri atente de pansare a rănilor. Trebuie încercată eliminarea purtătorului nazal de S. aureus la pacienții *cu* episoade *recurente* de furunculi sau carbunculi care au documentat purtătorul nazal al microorganismului . La terapia nazală cu mupirocină se pot adăuga scheme de tratament cu antibiotice cu mupirocină (600 mg/zi) , pe lângă dicloxacilină (500 mg la fiecare 6 ore) sau ciprofloxacină (500 mg de două ori pe zi) timp de 10 zile , dacă tratamentul inițial cu mupirocină nu este eficient. Terapia cu clindamicină cu doze mici este un regim supresor alternant .

Carbunculii sunt cea mai semnificativă complicație a furunculozei și pot necesita intervenție chirurgicală pentru debridarea țesuturilor afectate. Furunculii care afectează nasul și zona perioral pot fi complicați de infecția sinusurilor cavernoase, atribuită modelelor de drenaj venos . Poate apărea bacteriemie cu dezvoltarea unor situsuri secundare de infecție la distanță (în special dacă furunculul este manipulat) , care poate duce la morbiditate și mortalitate ridicate.

Abcese cutanate

Un abces cutanat este o infecție frecventă care este de obicei tratată în ambulatoriu. Infecția este caracterizată printr-o acumulare localizată de leucocite polimorfonucleare (PMN) , cu necroză tisulară care afectează dermul și țesutul subcutanat . Un număr mare de microorganisme sunt în general prezente în materialul purulent.

Din punct de vedere histologic , abcesele cutanate și carbunculii sunt similare , dar, la fel ca furunculii , carbunculii apar în urma unei infecții a foliculilor de păr . Abcesele cutanate pot apărea în urma unei infecții care își are originea la suprafața pielii, dar abcesele sunt de obicei situate mai adânc decât carbunculii (Figura 10.1). Spre deosebire de carbunculi , abcesele pot fi, de asemenea, o complicație a bacteriemiei . Traumatismele locale relativ minore, cum ar fi o injecție cu droguri , pot fi , de asemenea , un factor de risc . Abcesele cutanate sunt cea mai frecventă infecție dermică la persoanele care abuzează de droguri intravenoase . Transportul nazal sau dermal al S. aureus *predispune în* continuare indivizii la formarea de abcese cutanate . Acestea pot fi *cauzate de diverse microorganisme și pot fi* polimicrobiene ; cu toate acestea, cel mai frecvent microorganism este S. aureus .

mai frecvente manifestări în cazul unui abces cutanat sunt durerea locală, inflamația , eritemul și limfadenopatia regională . De asemenea , este frecvent prezentă și drenajul spontan de material purulent . Febra , frisoanele și sepsisul sistemic sunt mai puțin frecvente , cu excepția pacienților cu celulită concomitentă. Pacienții pot avea unul sau mai multe abcese cutanate și, ocazional, celulita poate fi prezentă în pielea din jurul abcesului. Abcesele cutanate afectează frecvent extremitățile superioare la persoanele care abuzează de medicamente intravenoase, dar pot apărea în orice loc anatomic. Pacienții cu episoade recurente de abcese cutanate prezintă adesea anxietate din cauza disconfortului și a efectelor cosmetice ale infecțiilor.

Terapia antibiotică inițială trebuie să includă întotdeauna acoperirea infecției cu *S. aureus* , indiferent de zona anatomică afectată . Rezultatele studiilor microbiologice , inclusiv colorația Gram și culturile de rutină , ar trebui să ghideze tratamentul ulterior. Terapia antibiotică inițială este identică cu cea pentru furunculi și carbunculi , cu excepția abceselor din zonele orale, rectale și vulvovaginale . Infecțiile din aceste localizări necesită terapie cu spectru mai larg ; amoxicilină-clavulanat este o opțiune potrivită pentru terapia orală (vezi Tabelul 10.2). În alte localizări, clindamicina poate fi luată în considerare pentru terapia inițială dacă anaerobii sunt cauza probabilă.

PUNCTE CHEIE

Despre abcesele cutanate

1. Abcesele cutanate sunt o infecție localizată a dermului și a țesutului subcutanat, de obicei mai profundă decât carbunculii.
2. Acestea pot apărea în urma traumatismelor locale, abuzului de droguri intravenoase și însămânțării bacteriemice.
3. Cea mai frecventă cauză este *Staphylococcus aureus.*
4. Tratamentul este identic cu cel pentru furuncule și carbunculi , cu următoarele completări:
   a) Clindamicina orală poate fi luată în considerare dacă - este probabil ca anaerobii să fie afectați.
   b) Pentru celulita concomitentă, se utilizează clindamicină intravenoasă, nafcilină, oxacilină, cefazolină sau vancomicină (aceasta din urmă pentru *S. aureus* rezistent la meticilină dobândit în comunitate).
   c) În cazul infecțiilor din zonele perirectale, orale sau vulvovaginale, se preferă amoxicilină-clavulanat.
5. Măsuri preventive:
   a) În cazul furunculozei recurente, a carbunculilor sau abceselor , se exclud diabetul zaharat, disfuncția neutrofilelor și sindromul hiperimunoglobulinei E.
   b) Pentru pacienții cu risc crescut de endocardită, antibioticele profilactice trebuie administrate înainte de incizie și drenajul leziunilor. Incizia și drenajul chirurgical trebuie amânate dacă abcesul se simte fluctuant sau a devenit „ *punctat* "; drenajul spontan poate elimina necesitatea intervenției chirurgicale .

Deși rezultatele testelor sunt de obicei negative, evaluarea metabolică și imunologică trebuie efectuată la pacienții cu furunculoză recurentă , carbunculi sau abcese ale piciorului, în absența altor factori predispozanți. Această evaluare trebuie să includă nivelurile de glucoză din sânge à jeun , iar dacă rezultatele

inițiale ale testelor sunt normale, ridicate sau crescute, trebuie comandată hemoglobina A1c. Pe lângă nivelurile de imunoglobuline, trebuie evaluate numărul și funcția neutrofilelor . Nivelurile crescute de imunoglobuline E (IgE) asociate cu eczema definesc sindromul Job (hiperIgE) , o afecțiune caracterizată prin infecții cutanate stafilococice recurente.

Majoritatea pacienților cu abcese cutanate răspund la terapie și nu dezvoltă complicații grave . Cu toate acestea , sunt posibile bacteriemia și locurile de infecție metastatică , inclusiv endocardita și osteomielita . Persoanele cu risc crescut sau moderat de endocardită trebuie să primească profilaxie antimicrobiană înainte de incizie și drenajul țesutului potențial infectat . În aceste circumstanțe , se recomandă administrarea parenterală a unui antibiotic antistafilococic (oxacilină sau cefazolină) ca terapie profilactică . De asemenea, trebuie administrată vancomicina dacă pacientul a fost colonizat sau infectat anterior cu MRSA (vezi Tabelul 10.2).

CAUZE MAI PUȚIN FRECVENTE ALE INFECȚIILOR NEDUREROASE ALE ȚESUTURILOR MOI

Infecțiile cronice ale pielii care nu răspund la antibioticele convenționale ar trebui să necesite o colectare amănunțită a istoricului epidemiologic . Pescarii comerciali și recreaționali se pot tăia la deget sau la mână de un os de pește, iar această leziune poate duce la o infecție cu Erysipelothrix . Acest tijă *pleomorfă , gram* - pozitivă , produce leziuni eritematoase dureroase pe piele .

PUNCTE CHEIE

infecțiilor nedureroase
ale țesuturilor moi

1. Agenți patogeni transmiși prin apă și tratamentele acestora:

a) *Erysipelothrix* (penicilină)

b) *Mycobacterium marinum* (minociclină sau claritromicină)

2. Agenți patogeni originari din plante și sol și tratamentele acestora :

a) Sporotricoză (itraconazol)

b) Nocardioza (trimetoprim-sulfametoxazol) este frecventă, în special pe mâini și în alte zone expuse . Culturile și biopsiile sunt de obicei negative deoarece agentul patogen rămâne adânc în derm. Penicilina este tratamentul preferat; cu toate acestea, clindamicina sau ciprofloxacina s-au dovedit a fi eficiente la pacienții alergici la penicilină.

Mycobacterium marinum este o altă infecție transmisă prin apă. Această micobacterie atipică se găsește atât în apa dulce, cât și în cea sărată, inclusiv în acvarii. Persoanele cu

Tăierile cutanate sunt susceptibile la invazia acestui microorganism. Infecția începe de obicei sub formă de papule mici , dar acestea se extind treptat și nu răspund la antibioticele convenționale . Debridarea chirurgicală în absența unui tratament antibiotic adecvat poate duce la agravarea infecției . Biopsia poate dezvălui ...
Microorganisme modificate acid -rezistente . Organismul poate crește la temperaturi scăzute (28 până la 30°C) utilizând un agar Middlebrook specific sau o cultură Bactec . Laboratorul de microbiologie trebuie întotdeauna notificat atunci când se suspectează prezența micobacteriilor atipice . Tratamentul de elecție este doxiciclina sau minociclina administrată oral (100 mg de două ori pe zi) sau claritromicina administrată oral (500 mg de două ori pe zi) timp de minimum 3 luni.

Alte micobacterii atipice întâlnite în mediul înconjurător și care pot provoca, de asemenea, infecții nedureroase ale țesuturilor moi includ *M. fortuitum , M. chelonae , M. abscess și M. ulcerans* (Australia și țările tropicale). Grădinarii care taie spini de trandafir prezintă riscul de infecție cu Sporothrix *schenckii* . *Această* ciupercă dimorfă produce eritem , inflamație și limfadenită a pielii. Pe lângă spinii de trandafir, contaminarea oricărei tăieturi cu pământ și expunerea la animale infectate pot duce la sporotricoză. Itraconazolul administrat oral (100 până la 200 mg zilnic) timp de 3 până la 6 luni este tratamentul de elecție. Inocularea solului în piele ca urmare a unui traumatism poate duce la o infecție a țesuturilor moi cauzată de Nocardia , care *seamănă cu* sporotricoza . Terapia orală prelungită cu trimetoprim-sulfametoxazol (5 mg/kg zilnic din componenta trimetoprim , împărțită în două doze zilnice) SAU minociclină (100 mg de două ori pe zi) este de obicei curativă .

Tetanus

Politicile de vaccinare au făcut din tetanos o problemă rară în Statele Unite. Aproape 70 de cazuri sunt raportate anual; aproape toate apar la persoane cu vârsta peste 60 de ani, a căror imunitate este redusă . Incidența este mai mare în țările în curs de dezvoltare, unde ratele mortalității legate de tetanos sunt de până la 28 la 100.000 de persoane.

În țările dezvoltate , majoritatea cazurilor de tetanos rezultă din înțepături sau lacerații. Sporii de *C. tetani* contaminează aceste răni și germinează în...

Condițiile anaerobe sunt create de o rană închisă. Bacteriile în creștere produc o exotoxină numită tetanospasmină. Această metaloproteinază degradează o proteină necesară pentru ancorarea veziculelor neurotransmițătoare care în mod normal inhibă activarea neuronilor motori. Drept urmare , se dezvoltă spasme musculare , iar pacienții prezintă trismus al mușchiului maseter („trismo ") și spasme musculare generalizate, inclusiv arcuirea spatelui (opisthotonus) , flexia brațelor și extensia picioarelor . Spasmele pot fi declanșate de orice stimul senzorial și sunt foarte dureroase. Spasmul diafragmei și al gâtului poate duce la stop respirator și moarte

subită. Disfuncția autonomă poate provoca hipertensiune arterială sau hipotensiune arterială , precum și bradicardie sau tahicardie. Acest simptom este principala cauză de deces. Tetanosul neonatal se dezvoltă după o infecție a cordonului ombilical și este raportat mai frecvent în țările în curs de dezvoltare . Nou-născuții prezintă slăbiciune generalizată, urmată de rigiditate crescută. Mortalitatea este mai mare de 90%.

Pacienților trebuie să li se administreze injecții intramusculare cu 500 UI de imunoglobulină tetanică umană . Vaccinul diftero - pertussis- tetanos (DPT) (0,5 ml) trebuie, de asemenea, administrat intramuscular.

PUNCTE CHEIE

Despre tetanos

1. Boala este mai puțin frecventă în Statele Unite, dar frecventă în țările în curs de dezvoltare.
2. *Clostridium tetani* produce tetanospasmină și blochează inhibiția normală a neuronilor motori.
3. Legat de spasme musculare severe, trismus maxilar, opistotonus și insuficiență respiratorie.
4. Tratamentul include administrarea de
a) imunoglobulină tetanică umană;
b) vaccin antitetanos;
c) metronidazol intravenos;
d) benzodiazepine și pancuroniu sau baclofen intralombar pentru controlul spasmelor musculare și
e) beta-blocante cu acțiune scurtă, sulfat de magneziu intravenos și vasopresoare pentru instabilitatea simpatică.
f) Intubația și traheostomia sunt frecvent necesare.
5. Prevenirea:
a) Vaccinarea antitetanosului la fiecare 10 ani.
b) În cazurile de posibilă contaminare a plăgii, se va intensifica doza de vaccinare la fiecare 5 ani sau mai mult după vaccinul obișnuit.
c) Pacienții cu plăgi cu risc crescut sau imunodeficiență trebuie să primească, de asemenea, imunoglobulină tetanică umană. Metronidazolul intravenos (500 mg la fiecare 6 ore) trebuie administrat timp de 1 până la 10 zile pentru a eradica *C. tetani* din plagă. Se recomandă diazepamul intravenos pentru controlul spasmelor musculare , iar după intubația endotraheală trebuie efectuată o traheostomie pentru a anticipa o compromitere respiratorie prelungită . Hiperactivitatea simpatică trebuie controlată cu beta-blocante cu acțiune scurtă , iar hipotensiunea trebuie tratată cu o perfuzie salină combinată cu dopamină sau norepinefrină . S-a demonstrat, de asemenea , că sulfatul de magneziu intravenos (4 până la 6 g timp de 15 până la 20 de minute, urmat de 2 g pe oră) stabilizează hiperactivitatea simpatică . Spasmele musculare severe pot fi controlate cu benzodiazepine sau pancuronium; cu toate acestea, ventilația mecanică este necesară pentru utilizarea acestor agenți . O altă opțiune este administrarea intralombară de baclofen , un agonist al receptorilor beta - acidici gama-aminobutiric (bolus de 40 până la 200 mcg , urmat de 20 mcg pe oră, fără a depăși 2 mg zilnic). Acest regim poate bloca spasmul muscular fără a interfera semnificativ cu funcția respiratorie, dar este asociat cu un risc crescut de a dezvolta meningită bacteriană ca o consecință a plasării prelungite a unui cateter intralombar . Se recomandă două doze suplimentare de vaccin DPT : una la externare și o a treia doză 4 săptămâni mai târziu . Mortalitatea variază de la 6% în cazurile ușoare la 60% în cazurile severe.

Consecințele devastatoare ale acestei boli subliniază importanța prevenției . Vaccinul antitetanos oferă imunitate completă timp de cel puțin 5 ani . Revaccinarea de rutină este recomandată la fiecare 20 de ani . Sporii de tetanos pot fi inoculați în orice rană; cu toate acestea, anumite răni prezintă un risc mai mare. Plăgile cu risc ridicat includ cele contaminate cu praf, salivă sau fecale; răni înțepate și injecții nesterile ; degerături; răni prin împușcare sau proiectile; leziuni prin strivire; și fracturi deschise. Dacă un pacient cu una dintre aceste răni nu a fost vaccinat în ultimii 5 ani sau are deficiențe imune, trebuie administrată imunizare cu imunoglobulină tetanică umană și imunizare activă cu un nou vaccin antitetanos .

Mușcături de animale și oameni

MUSCĂTURI

D

E ANIMALE

Mușcăturile de animale de companie, cum ar fi câinii și pisicile, reprezintă o problemă frecventă, reprezentând aproape 1% din vizitele la camerele de gardă. Incidența tinde să fie mai mare în rândul copiilor . Mușcăturile de câine apar mai frecvent la copiii mici ; mușcăturile de pisică apar mai frecvent la fetele tinere și femei . Mușcăturile de câine și pisică pot duce la infecții ale țesuturilor moi și ale oaselor, în special la nivelul mâinilor. Dinții pisicilor sunt foarte ascuțiți și adesea penetrează pielea și perforează osul, crescând riscul de osteomielită.

PUNCTE CHEIE

Despre mușcăturile de animale

1. Mușcăturile de animale de companie sunt unul dintre principalele motive ale vizitelor la camera de gardă.
2. Mușcăturile de animale sunt mai frecvente la copii decât la adulți; mușcăturile de câine sunt mai frecvente la băieți decât la fete; iar mușcăturile de pisică sunt mai frecvente la

fete și femei decât la băieți și bărbați.
3. Speciile *de Pasteurella* sunt agenți patogeni importanți în mușcăturile de câini și pisici.
4. Profilaxie recomandată:
   a) Ampicilină-sulbactam intravenos urmat de amoxicilină-clavulanat timp de 3 până la 5 zile.
   b) Clindamicină intravenoasă, urmată de clindamicină orală, plus ciprofloxacină la pacienții alergici la penicilină.
5. Tratamentul include
   a) aceleași scheme de tratament cu antibiotice ca și pentru profilaxie, dar mai lungi (10 până la 28 de zile); și
   b) profilaxia antirabică și
   c) profilaxia tetanosului

Microorganismul cel mai frecvent asociat cu mușcăturile de animale este *Pasteurella ,* care se găsește în 50% din mușcăturile de câine și 70% din mușcăturile de pisică. *P. canis* este cea mai frecventă în mușcăturile de câine, iar *P. multocida* în cele de pisică. *Streptococcus ,* Capnocytophaga *canimorsus* și bacterii anaerobe sunt, de asemenea, frecvent cultivate din *rănile* provocate de mușcături . Infecțiile rezultate sunt adesea polimicrobiene .

Din cauza riscului ridicat de infecție , rănile provocate de mușcăturile de pisică și de câine nu trebuie închise imediat. În general, se recomandă profilaxia antibiotică , constând într-o singură doză parenterală de ampicilină-sulbactam (3 g), urmată de amoxicilină-clavulanat administrată oral (875 mg de două ori pe zi, timp de 3 până la 5 zile) . Schemele terapeutice opționale la pacienții cu alergie la penicilină includ clindamicină (900 mg intravenos, urmată de 300 mg oral la fiecare 6 ore) plus ciprofloxacină (400 mg intravenos, urmată de 500 mg oral de două ori pe zi) . La copii , se recomandă clindamicină combinată cu trimetoprim-sulfametoxazol .

Durata tratamentului antibiotic intravenos și oral depinde de rata de răspuns a infecției , de gradul de afectare a țesuturilor și de probabilitatea afectării osoase și articulare . Pacienții cu defecte de drenaj limfatic sau venos și cei cu imunodeficiență sau care primesc corticosteroizi prezintă un risc crescut de a dezvolta sepsis. Acești pacienți necesită monitorizare atentă. Cefalosporinele de primă generație , dicloxacilina și [antibiotice nespecificate] trebuie evitate la acești pacienți.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește mușcăturile umane

1. Mușcăturile umane sunt frecvent asociate cu alcoolul și alte droguri; rănile cu pumnul închis sunt cele mai frecvente.
2. Infecțiile sunt de obicei polimicrobiene și includ frecvent *Eikenella corrodens.*
3. Pentru profilaxie și tratament, utilizați ampicilină-sulbactam, ticarcilină-clavulanat, cefoxitină.
4. Evitați oxacilina, nafcilina, clindamicina, metronidazolul - și multe cefalosporine.
5. Durata tratamentului depinde de rata de răspuns, afectarea țesuturilor și afectarea osoasă.

Eritromicina este contraindicată deoarece anumite bacterii care cauzează infecții în mușcăturile de animale, inclusiv *P. multocida,* sunt rezistente la aceste antibiotice . Dacă mușcătura animalului a fost neprovocată, îngrijirea standard este vaccinarea antirabică sau observarea animalului în carantină . De asemenea , trebuie asigurată profilaxia tetanosului (vezi subsecțiunea anterioară specifică tetanosului) .

MUȘCĂTURI UMANE

Mușcăturile umane sunt de obicei cauzate de răni cu pumnul închis în timpul unei lupte. Flora orală umană poate fi, de asemenea, inoculată în piele ca urmare a roderii unghiilor sau a sugerii degetului mare . Se găsesc, de asemenea, suzete și mușcături propriu-zise legate de altercații . Adesea , alcoolul , alte droguri sau afecțiunile medicale care cauzează confuzie sunt asociate cu rănile prin mușcături umane .

Din gura umană pot fi cultivate diverse bacterii aerobe și anaerobe, iar infecțiile legate de mușcături la om sunt adesea polimicrobiene. *Microorganismele aerobe includ viridans și Staphylococcus aureus. Anaerobii importanți includ Eikenella corrodens, speciile de Bacteroides, speciile de Fusobacterium și* Peptostreptococcus . Eikenella *corrodens* trebuie *luată în* considerare în *special deoarece* acest *microorganism este* rezistent *la oxacilină , nafcilină ,* clindamicină și metronidazol și prezintă o rezistență variabilă *la cefalosporine* .

Se recomandă profilaxia cu amoxicilină-clavulanat . Tratamentul intravenos cu ampicilină-sulbactam, ticarcilină-clavulanat sau cefoxitină este de obicei eficient. Așa cum s-a menționat în secțiunea despre mușcăturile de animale, durata terapiei depinde de rata de ameliorare, de gradul de afectare a țesuturilor moi și de probabilitatea afectării osoase . În traumatismele contondente , afectarea osoasă sau a tendoanelor este frecventă și necesită adesea terapie antibiotică prelungită în caz de suspiciunea de osteomielită.

LECTURI SUGERATE CA

Albrecht MC, Griffith ME, Murray CK și alții. Impactul *infecției cu Acinetobacter asupra* mortalității pacienților cu arsuri. *J Am CollSurg.* 2006;203:546-550.

Aldape MJ, Bryant AE, Stevens DL Infecția *cu Clostridium sordellii :* epidemiologie, constatări clinice și perspective actuale asupra diagnosticului și tratamentului. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1436-1446.

Alsbjorn B, Gilbert P, Hartmann B și alții. Ghiduri pentru gestionarea arsurilor parțiale într-un spital general sau într-un cadru comunitar - recomandări ale unui grup de lucru european *Burns.* 2007:33:155-160.

Anaya DA, McMahon K, Nathens AB, Sullivan SR, Foy H, Bulger E. Predictori ai mortalității și pierderii membrelor în infecțiile necrozante ale țesuturilor moi . *Arch Surg.* 2005:140:151-157.

Aronoff DM, Bloch KC. Evaluarea relației dintre utilizarea medicamentelor antiinflamatoare nesteroidiene și fasciita necrozantă cauzată de

streptococul de grup A. *Medicine (Baltimore).* 2003:82:225-235.

Atiyeh BS, Costagliola M, Hayek SN, Dibo SA. Efectul argintului asupra controlului infecțiilor și vindecării rănilor cauzate de bavură: o trecere în revistă a literaturii de specialitate . *Burns.* 2007:33:139-148.

Broder J, Jerrard D, Olshaker J, Witting M. Risc scăzut de infecție la anumite mușcături umane tratate fără antibiotice. *Am JEmerg Med.* 2004;22:10-13.

Fischer M, Bhatnagar J, Gurner J, et al. Sindromul șocului toxic fatal asociat cu *Clostridium sordellii* după avort medical. *NEng, J Med* 2005:353:2352–2360.

Hart GB, Lamb RC, Strauss MB. Gangrena gazoasă. *J Trauma.* 1983;23:991–1000.

Kainer MA, Linden JV, Whaley DN și alții. Infecții *cu Clostridium* asociate cu alografe de țesut musculo-scheletic. *N Engl J Med.* 2004:350:2564–2571.

Lee MC, Rios AM, Aten MF și alții. Managementul și prognosticul copiilor cu abcese ale pielii și țesuturilor moi cauzate de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină dobândit în comunitate . Pediatr Infect *Dis J.* 2004;23:123-127.

Miller LG, Perdreau-Remington F, Rieg G și alții. Fasceita necrozantă cauzată de *S. taphylococcus aureus rezistent la meticilină, asociată cu comunitatea,* în Los Angeles. *N Engl J Med.* 2005:352:1445-1453.

Naimi TS, LeDell KH, Como-Sabetti K, et al. Comparație între infecția *cu Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină asociată cu asistența medicală și cea comunitară . *JAMA.* 2003:290:2976-2984.

Norrby-Teglund A, Muller MP. McGeer A, și alții. Managementul cu succes al infecțiilor severe ale țesuturilor moi cu streptococ de grup A utilizând un regim medical agresiv, inclusiv imunoglobulină polispecifică intravenoasă, împreună cu o abordare chirurgicală conservatoare. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:166-172.

Santos ML, Mota-Miranda A, Alves-Pereira A, Gomes A, Correia J Marcal N. Baclofen intratecal pentru tratamentul tetanosului. *Clin Infect Dis.* 2004:38:321-328.

Stamenkovic I, Lew PD. Recunoașterea precoce a fasciitei necrozante potențial fatale. Utilizarea biopsiei pe secțiuni congelate. *N Engl J Med.* 1984:310:1689-1693.

Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF și alții. Ghiduri practice pentru diagnosticarea și gestionarea infecțiilor pielii și țesuturilor moi. *Clin Infect Dis.* 2005:41:1373-1406.

Thwaites CL, Yen LM, Loan HT și alții. Sulfat de magneziu pentru tratamentul tetanosului sever: un studiu controlat randomizat. *Lancet.* 2006:368:1436-1443.

Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, Khin LW, Tan JL, Low CO. Fasceita necrozantă: tablou clinic, microbiologie și factori determinanți ai mortalității. *J Bone Joint Surg Am.* 2003;85-A:1454-1460.

Yeniyol CO, Suelozgen T, Arslan M, Ayder AR.Fournier 's Gangrenă: experiență cu 25 de pacienți și utilizarea scorului indicelui de severitate a gangrenei Fournier. *Urologie.* 2004;64:218-222

Osteomielită , infecții ale protezelor articulare , infecții ale piciorului diabetic și artrită septică

11

Timp recomandat pentru finalizare: 1 zi

Daniel P. Lew

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Cum se pot distinge infecțiile osoase acute de cele cronice?*
2. *Care sunt cei mai comuni agenți patogeni în osteomielită?*
3. *Este necesară o biopsie osoasă pentru a ghida tratamentul în osteomielita?*
4. *Cât timp trebuie tratată osteomielita?*
5. *Cât timp trebuie tratată artrita septică?*
6. *Sunt antibioticele orale vreodată adecvate în tratamentul osteomielitei sau artritei septice?*
7. *Care este cea mai frecventă cauză bacteriană a artritei poliarticulare?*
8. *Care sunt indicațiile pentru debridarea chirurgicală a unei articulații septice?*

■ OSTEOMIELITIS

GRAVITATE POTENȚIALĂ

O infecție subacută până la cronică care poate duce la dizabilitate dacă nu este tratată corespunzător.

Osteomielita este un proces infecțios progresiv care poate afecta una sau mai multe componente ale osului, inclusiv periostul, cavitatea medulară și osul cortical . Boala este caracterizată prin distrugerea inflamatorie progresivă a osului prin necroză și formarea de os nou .

Osteomielită acută versus cronică

Osteomielita acută evoluează pe parcursul a câteva zile până la câteva săptămâni; osteomielita cronică este o boală caracterizată prin simptome clinice care persistă timp de câteva săptămâni . Osteomielita cronică poate evolua, de asemenea, pe parcursul a lunilor sau chiar ani și se caracterizează prin - persistența microorganismului prin inflamație de grad scăzut , din cauza prezenței osului necrotic (sechestru) sau a materialelor străine (sau a ambelor), și prin tractul fistular . Termenii „ acut" și „ cronic " nu sunt clar delimitați și sunt adesea utilizați interschimbabil. Cu toate acestea, acestea sunt concepte clinice utile în bolile infecțioase , deoarece descriu modele diferite ale aceleiași boli .

frecvență cauzată de același microorganism cu rate de progres diferite.

CLASIFICARE

Clasificarea osteomielitei este utilă deoarece diferitele tipuri de osteomielită au prognosticuri diferite și sunt tratate diferit.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește clasificarea osteomielitei

1. Osteomielita acută se dezvoltă în decurs de zile sau săptămâni.
2. Osteomielita cronică se dezvoltă în decurs de săptămâni până la luni și poate persista ani de zile.

3. Osteomielita hematogenă apare la copii și la persoanele în vârstă.
4. Infecțiile din zonele adiacente se pot răspândi la os. Infecțiile inițiale rezultă din leziuni traumatice, leziuni penetrante, intervenții chirurgicale ortopedice, ulcer diabetic sau alte forme de ulcer ischemic sau neuropatic.

Osteomielită de origine hematogenă sau atribuibilă unui focar infecțios contiguu

hematogenă rezultă din răspândirea bacteriemică cu diseminarea bacteriilor în os. Se observă în principal la copiii prepubertali și la pacienții vârstnici. Osteomielita secundară unui focar contiguu de infecție apare după o traumă , o perforație sau o procedură ortopedică . După cum sugerează și numele, infecția începe mai întâi într-o zonă adiacentă osului, răspândindu-se în timp la osul în sine. O categorie semnificativă de osteomielită care rezultă din răspândirea contiguă se întâlnește la pacienții diabetici . Infecția piciorului diabetic începe de obicei ca un ulcer și se extinde de obicei la os. Este secundară neuropatiei și este legată de insuficiența vasculară .

OSTEOMIELITA HEMATOGENĂ A OASELOR LUNGI ȘI A CORPURILOR VERTEBRALE

Patogeneză

Osteomielita hematogenă apare cel mai frecvent la copii și are ca rezultat, de obicei , un singur focar de infecție care implică metafiza oaselor lungi (în principal tibia și femurul) . La adulți, osteomielita hematogenă afectează cel mai adesea corpurile vertebrale. Aceste localizări sunt favorizate datorită vascularizației lor.

În oasele lungi, bacteriile tind să se adăpostească în vasele terminale mici care formează bucle ascuțite în apropierea epifizei . În corpurile vertebrale , se crede că vasele arteriolare mici captează bacteriile. Arterele vertebrale se bifurcă adesea și vascularizează două corpuri vertebrale adiacente, explicând de ce osteomielita vertebrală hematogenă implică de obicei două segmente osoase adiacente și discul afectat. În plus, vertebra este înconjurată de un plex de vene fără valve numit plex Batson . Acest sistem venos drenează vezica urinară și regiunea pelviană și poate uneori transmite infecția de la tractul genitourinar la corpurile vertebrale . Segmentele lombare sunt cele mai frecvent infectate , urmate de regiunile toracice ; regiunea cervicală este afectată doar ocazional .

Microbiologie

Bacteriile responsabile de osteomielita hematogenă reflectă în esență incidența lor bacteriemică în funcție de vârsta gazdei , astfel încât microorganismele cel mai frecvent întâlnite la nou-născuți includ *Escherichia coli , streptococi* de grup E și *Staphylococcus aureus .* Mai târziu în viață, predomină S. aureus (*vezi* Tabelul 11.1) .

La adulții în vârstă, care sunt frecvent supuși bacteriemiei gram-negative, există o incidență mai mare a osteomielitei vertebrale atribuibile bacteriilor gram-negative. Osteomielita fungică este o complicație a infecțiilor dispozitivelor intravenoase, neutropeniei sau deficienței imune profunde. Osteomielita hematogenă cauzată de *Pseudomonas aeruginosa* este frecvent observată la consumatorii de droguri intravenoase, iar acest microorganism are o predilecție pentru vertebrele cervicale .

CAZUL 11.1

O femeie de culoare albă, în vârstă de 86 de ani, a fost supusă - unui cateterism cardiac cu 3 luni înainte de internare. La câteva zile după cateterism, a observat o febră care a durat 2 până la 3 zile. La aproape 3 săptămâni după cateterism, a început să resimtă o durere surdă în regiunea lombosacrală, care s-a agravat progresiv în următoarele două luni. Durerea nu a fost ameliorată de medicamentele analgezice fără prescripție medicală și a devenit atât de severă încât a solicitat asistență medicală la departamentul de urgență. Ea a raportat o pierdere în greutate de 11,3 kg pe parcursul a 3 luni.

Examenul fizic a relevat o temperatură de 36,4°C și un puls de 84 de bătăi pe minut. Aspectul general era cel al unei femei în vârstă care se plângea de dureri de spate. S-a observat un suflu sistolic de ejecție de gradul 2/6 de-a lungul marginii sternale stângi (descris anterior). Palparea zonei inferioare a coloanei vertebrale stângi a provocat o sensibilitate moderată. Examinările motorii și senzoriale ale extremităților inferioare au fost în limite normale.

Analizele de laborator ale pacientului au relevat o rată de sedimentare a eritrocitelor (VSH) de 119 mm/ h; un număr de leucocite (LEU) de 8,1/mm3 · cu >52% leucocite polimorfonucleare (PMN), 12,8% limfocite și 10,8% monocite; și un număr de trombocite de

Tabelul 11.1. Microbiologia osteomielitei

Tipul de osteomielită	Agenţi patogeni comuni
Răspândire hematogenă (de obicei, un microorganism)	
Sugar (< 1 an)	*Stafilococul auriu* Stafilococi coagulazo-negativi Streptococul de grup B *Escherichia coli*
Copii și adulți (> 16 ani)	*S. aureus*
Stafilococi coagulazo-negativi Microorganisme Gram-negative: *E. coli* *Pseudomonas* spp. *Serratia* spp.	
Răspândire contiguă (polimicrobiană)	
Microbiologia depinde de infecției	*S. aureus* *cu Streptococcus pyogenes* *Enterococcus* Stafilococi coagulazo-negativi Microorganisme Gram-negative Anaerobe
Piciorul diabetic (adesea polimicrobian)	
	S. aureus *Streptococcus* spp., inclusiv *Enterococcus.* Microorganisme Gram-negative: *Proteus mirabilis* *Pseudomonas* Anaerobi

537.000/mm³ · O tomografie computerizată (CT) a arătat o decalcificare marcată a corpurilor vertebrale L4-L5, cu un aspect de „mușcătură de molie ” al plăcii terminale vertebrale la L5. Nu au crescut agenți patogeni pe o aspirație ghidată prin CT, dar o aspirație repetată a arătat o reacție inflamatorie acută; cultura a fost pozitivă pentru S. aureus. *Două hemoculturi nu au arătat nicio creştere.*

Manifestări clinice

Elementele clinice ale osteomielitei hematogene la nivelul oaselor lungi includ frisoane , febră și stare generală de rău, reflectând răspândirea bacteriemică a microorganismelor. Durerea și inflamația locală se dezvoltă apoi la locul infecției locale . Pacienții cu osteomielită vertebrală se plâng de dureri de spate localizate și sensibilitate care pot semăna cu o hernie de disc incipientă , dar prezența febrei ar trebui să ridice întotdeauna posibilitatea unei infecții . Cu toate acestea, trebuie remarcat faptul că febra poate să nu fie întotdeauna evidentă la prezentare (ca în cazul 11.1), în special în cazurile mai cronice de osteomielită. VSH-UL ESTE DE OBICEI CRESCUT , iar osteomielita vertebrală trebuie luată în considerare la un pacient cu dureri de spate și un VSH sau o proteină C reactivă (CRP) crescute.

Diagnostic

În majoritatea cazurilor, numărul de leucocite periferice este normal. Dacă infecția continuă pentru o perioadă prelungită , - pacientul poate dezvolta anemie normocromă normocitară (anemia bolilor cronice) . Diagnosticul osteomielitei se pune de obicei prin radiografie . Filmele osoase standard prezintă de obicei demineralizare la 2 până la 3 săptămâni de la debutul infecției (Figura 11.1). În general, este necesară o pierdere de 50% a calciului osos la radiografie înainte ca demineralizarea să poată fi detectată , ceea ce explică sensibilitatea scăzută în cursul incipient al infecției .

În infecțiile oaselor lungi, se poate dezvolta o ridicare periostală pe lângă zonele de reducere a calciului (leziuni litice) , și există o inflamație aparentă în țesutul moale. Ulterior, în infecție (și în osteomielită)

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza, microbiologia și manifestările clinice ale osteomielitei hematogene

1. Bacteriile rămân prinse în vasele terminale mici

a) în metafiza oaselor lungi la copii.

b) în corpurile vertebrale la vârstnici. Se poate răspândi și prin plexul venos Batson.

2. Microbiologia reflectă cauzele bacteriemiei:

a) Nou-născuți: *Escherichia coli* , stafilococi coagulazo-negativi, *Staphylococcus aureus* , streptococi de grup B , alți streptococi

b) Adulți: *S. aureus*

c) Vârstnici: Microorganisme Gram-negative, *S. aureus*

d) Cu deficiențe imune: ciuperci

e) Persoanele care abuzează de droguri intravenoase: *Pseudomonas aeruginosa*

3. Manifestări clinice:

a) Oase lungi: febră, frisoane și stare generală de rău, plus umflare și durere la nivelul țesuturilor moi, de obicei la copii.

b) Osteomielită vertebrală: dureri de spate și sensibilitate localizată, pe lângă o rată crescută de sedimentare a eritrocitelor sau proteină C reactivă.

Se observă și zone (cronice) cu calcificare osoasă sau scleroză mai mare .

În osteomielita vertebrală, radiografiile simple timpurii pot să nu dezvăluie anomalii, iar modificările evidente pot să nu se dezvolte timp de 6 până la 8 săptămâni. În acest moment, lamina osoasă vertebrală apare erodată și are un aspect neregulat sau „ciocănit de molii" . De obicei , se observă *colapsul* spațiului discal pe măsură ce infecția progresează , iar acest eveniment este vizualizat ca...

Leziunile osoase metastatice pot provoca, de asemenea, eroziuni ale marginii vertebrale.

Există o constatare critică care ajută la distingerea ultimelor două boli. În osteomielită, infecția implică întotdeauna două corpuri vertebrale adiacente și spațiul discal. Majoritatea proceselor neoplazice afectează doar un corp vertebral și nu se extind peste spațiul discal .

Atât în osteomielita vertebrală, cât și în osteomielita oaselor lungi, tomografia computerizată (CT) este utilă pentru definirea extinderii afectării osoase și este mai sensibilă decât radiografiile simple . În plus , CT este adesea utilizată pentru a ghida biopsia cu ac în

Figura 11.1. Radiografia simplă prezintă modificări ale osteomielitei la nivelul degetului mare de la picior. Săgeata indică fragmentarea articulației interfalangiene distale. Vârfurile săgeților delimitează locația așteptată a marginii mediale a osului falangeal proximal. Zone multifocale de distrugere corticală și zone litice definite patologic sunt prezente de-a lungul primei falange metatarsale distale și a ambelor falange ale degetului mare de la picior. Imagine oferită de Dr. Maria T. Calimano și Dr. Andres R. Acosta, Facultatea de Medicină a Universității din Florida.

Osteomielită vertebrală. Dacă se ia în considerare debridarea chirurgicală , tomografia computerizată este adesea utilizată pentru a ajuta la stabilirea gradului de debridare.

RMN-ul este , de asemenea, din ce în ce mai utilizat Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) este utilizată pentru detectarea sechestrării. Când oasele lungi devin necrotice , măduva osoasă moare , producând un semnal unic la IRM . Acest instrument de diagnostic ghidează eficient chirurgul ortoped și permite o debridare chirurgicală mai completă a sechestrării . De asemenea, IRM s-a dovedit a fi mai sensibil decât CT pentru detectarea osteomielitei precoce. Intensitatea redusă a semnalului se observă în discul și corpurile vertebrale infectate pe imaginile ponderate T2 , iar pierderea definiției plăcilor terminale se observă pe imaginile ponderate T1 . Se observă, de asemenea, o creștere a contrastului în regiunile infectate (Figura 11.3). În plus , IRM este util pentru detectarea răspândirii infecției vertebrale în spațiul epidural (un eveniment rar în cazul anti-

Figura 11.2. Tomografie computerizată sagitală care prezintă modificări tipice ale osteomielitei vertebrale. Se observă distrugerea spațiului discal, împreună cu o neregularitate marcată și scleroză a plăcilor terminale corticale. Imagine oferită de Dr. Maria T. Calimano și Dr. Andres R. Acosta, Facultatea de Medicină a Universității din Florida.

biotică modernă ; vezi capitolul 5) și pentru detectarea infecțiilor contigue în țesuturile moi.

Scintigrafiile osoase pot fi utile pentru detectarea infecției precoce ; cu toate acestea, în multe circumstanțe, RMN-ul s-a dovedit a fi studiul de elecție pentru osteomielita precoce. Scintigrafiile osoase trifazice cu technețiu sunt sensibile , dar produc rezultate fals pozitive la pacienții cu fracturi sau infecții ale țesuturilor moi supraiacente .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul de osteomielite

1. Radiografiile simple necesită 2 până la 3 săptămâni pentru a deveni pozitive (este necesară o pierdere osoasă de 50%); în osteomielita vertebrală, pierderea osoasă poate dura 6 până la 8 săptămâni. Radiografiile pot arăta
   a) elevația periostală,
   b) zone de demineralizare și pierdere a marginii osoase acute (aspect de „mușcătură de molie"),
   c) inflamația țesuturilor moi și
   d) zone în stadiu avansat de calcificare sau scleroză mai mare.

2. Tomografia computerizată (CT) este mai sensibilă.

3. Imagistica prin rezonanță magnetică poate detecta modificări precoce.

4. Scintigrafia osoasă poate detecta boala din timp, dar rezultatele fals pozitive sunt frecvente. Galiul este preferat pentru osteomielita vertebrală.

5. Trebuie obținută o probă de țesut pentru cultură și histopatologie, cu excepția cazului în care hemoculturile sunt pozitive.
   a) Infecțiile oaselor lungi la copii pot fi tratate - empiric.
   b) Infecțiile oaselor lungi la adulți necesită de obicei o cultură chirurgicală.
   c) Osteomielita vertebrală necesită o biopsie cu ac ghidată prin CT.

uneori la începutul infecției sau când aceasta este însoțită de un infarct osos .

Figura 11.3. Modificări ale osteomielitei incipiente, așa cum se observă la imagistica prin rezonanță magnetică. *Stânga :* O imagine ponderată T2 care prezintă un semnal crescut în măduva osoasă metatarsiană și în țesutul moale din jur. *Dreapta :* O imagine ponderată T1 post-contrast care prezintă pierderea semnalului adipos în măduva osoasă și marginile corticale ale metatarsului. Imagine oferită de Dr. Maria T. Calimano și Dr. Andres R. Acosta, Facultatea de Medicină a Universității din Florida.

Osteomielită. Imaginea cocoșului este mai specifică și mai sensibilă în cazurile de osteomielită vertebrală și prezintă o absorbție intensă în spațiul discal și în corpurile vertebrale adiacente.

Pentru a defini microbiologia , trebuie prelevate două probe de sânge pentru cultură în timpul prezentării acute. Cu toate acestea , hemoculturile sunt pozitive doar într -un procent mic de cazuri și, prin urmare, la majoritatea pacienților , trebuie obținută o probă de țesut profund pentru cultură aerobă și anaerobă (și pentru cultură fungică și micobacteriană , dacă este cazul), pentru colorare Gram și pentru examen histopatologic .

Copiii sunt frecvent tratați empiric, deoarece orice intervenție chirurgicală în apropierea plăcii epifizare poate duce la afectarea creșterii osoase . Debridarea este de obicei necesară la adulții cu infecții ocazionale ale oaselor lungi sau incizia și drenajul abceselor țesuturilor moi (sau ambele), iar aceste proceduri necesită și obținerea de probe de țesut profund pentru cultură.

În osteomielita vertebrală, numărul de agenți patogeni potențiali este mare , iar terapia antimicrobiană eficientă trebuie - ghidată de rezultatele culturilor. Biopsia cu ac ghidată prin CT este în prezent procedura preferată pentru obținerea probelor pentru cultură. Aspiratul cu ac trebuie trimis pentru evaluare bacteriologică și patologică în paralel . Analiza patologică este utilă în special la pacienții cu terapie antibiotică anterioară , la care culturile pot fi negative, și la pacienții suspectați de infecție micobacteriană sau fungică . Dacă prima biopsie este negativă din punct de vedere al culturii, trebuie obținută o a doua biopsie ghidată prin CT. La pacienții la care o a doua probă nu stabilește diagnosticul , medicul se confruntă cu o decizie : SĂ ÎNCEAPĂ terapia empirică sau să solicite o biopsie chirurgicală deschisă pentru diagnostic .

Tratament

În infecțiile oaselor lungi, administrarea parenterală a unui regim antimicrobian poate fi inițiată ca terapie empirică direcționată împotriva agentului (agenților) patogen (agenților) suspectat(i) clinic . Odată ce agentul (agenții) patogen (agenții) este(sunt) izolat(i), administrarea parenterală a unui regim antimicrobian poate fi inițiată ca terapie empirică direcționată împotriva agentului (agenților) patogen (agenților) suspectat (i) clinic .
se pot efectua teste de sensibilitate *in vitro* pentru a ghida tratamentul.

Standardul actual de tratament este tratamentul antimicrobian parenteral timp de 4 până la 6 săptămâni (vezi Tabelul 11.2). Terapia trebuie programată să înceapă în ziua în care a fost inițiată terapia antimicrobiană EFICIENTĂ , determinată prin teste de sensibilitate *in vitro* , sau în ziua ultimei debridări majore .

În general, nu se recomandă acoperirea empirică pentru osteomielita vertebrală . Alegerea unui medicament antimicrobian trebuie ghidată de rezultatele hemoculturilor și culturilor osoase și ale probelor .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul osteomielitei hematogene

1. Terapia antibiotică empirică este, în general, evitată. Tratamentul continuă de obicei timp de 6 săptămâni.
   a) *Staphylococcus aureus* sensibil la meticilină *:* nafcilină sau oxacilină; Staphylococcus aureus rezistent la meticilină: vancomicină. Se poate trece la tratament oral cu ciprofloxacină-rifampină dacă *S. aureus* este sensibil la meticilină.
   b) Streptococi: penicilina G
   c) Microorganisme enterice gram-negative: ciprofloxacină administrată pe cale orală
   d) *Serratia* sau *Pseudomonas aeruginosa :* piperacilină-tazobactam sau imipenem
   e) Anaerobi: clindamicină sau metronidazol

2. Debridarea chirurgicală nu este necesară în cazul tratamentului precoce. Poate fi necesară.
   a) îndepărtarea osului lung necrozat
   b) pentru tratarea instabilității în osteomielita vertebrală, compresia măduvei spinării și drenajul abceselor de țesut moale.

obținute prin biopsie sau debridare înainte de tratament. Pentru pacienții care călătoresc în zone endemice , serologia pentru Brucella *este* adesea utilă . În funcție de caracteristicile farmacologice , medicamentul *selectat* poate fi administrat oral sau parenteral .

Indicațiile pentru intervenția chirurgicală în osteomielita vertebrală sunt eșecul tratamentului medical , formarea unui abces la nivelul țesuturilor moi , instabilitatea iminentă sau semnele neurologice care indică compresia măduvei spinării. În acest ultim caz, intervenția chirurgicală devine o procedură de urgență (vezi discuția despre abcesul spinal epidural în Capitolul 6) . Prin urmare, starea neurologică a pacientului trebuie monitorizată frecvent . Fuziunea finală a corpilor vertebrali adiacenți infectați este obiectivul principal al terapiei.

OSTEOMIELITĂ SECUNDARĂ UNEI INFECȚII CONTIGUE

Manifestări clinice și infecții legate în principal de

În cazurile de osteomielită asociată cu o fractură cominutivă , situația și tabloul clinic sunt mai complexe . Bacteriile sunt frecvent introduse în momentul traumatismului. După intervenția chirurgicală corectivă , durerea se ameliorează

Cuadro 11.2. Tratamiento antibiótico de la osteomielitis en adultos

Microorganismos aislados	Tratamiento a elegir	Alternas
	Staphylococcus aureus	
Sensible a la penicilina	Penicilina G (4 a 6 x 10[6] U c/6 h)	Cefalosporina de 2ª generación (por ejemplo, cefuroxima) o clindamicina (600 mg c/6 h) o vancomicina[a]
Resistente a la	Nafcilina o flucloxacilina (2 g c/6 h)	Cefalosporina de 2a generación o clindamicina (600 mg c/6h) o vancomicina,[a] ciprofloxacino[a] (750 mg c/12 h) y rifampicina oral (600 a 900 mg c/24 h)
Resistente a la meticilina	Vancomicina (1 g c/12 h)	Teicoplanina[b] (400 mg c/12 a 24 h, primer día c/12 h)
	Múltiples estreptococos	
(Streptococcus pneumoniae grupo A o B Ş-hemolitico)	Penicilina G (3 x 10[6] U c/4 a 6 h)	Clindamicina (600 mg c/6 h), eritromicina (500 mg c/6 h) o vancomicina
	Bastoncillos gramnegativos entéricos	
	Quinolona (ciprofloxacino,[1ı] 500 a 750 mg c/12 h IV o PO)	Una cefalosporina de amplio espectro[c]
	Serratia spp., Pseudomonas aeruginosa	
	Piperacilina[d] (2 a 4 g c/4 h) y gentamicina inicial[e] (3 mg/kg diarios)	Una cefalosporina de amplio espectro o una quinolona (con aminoglucósidos iniciales)
	Anaerobios	
	Clindamicina (600 mg c/6 h)	Amoxicilina-ácido clavulánico (1.2 c/6 h a 2.2 c/8 h) o metro- nidazol para los anaerobios gramnegativos (500
	Infección mixta (microorganismos aeróbicos y anaeróbicos)	
	Amoxicilina-ácido clavulánico (2.2 g c/8	Imipenem[f] (500 mg c/6 h)

■ Para cepas sensibles de *S. aureus,* una práctica común es un cambio de la terapia intravenosa a la terapia oral combinando ciprofloxacino 500 a 750 mg c/12 h y rifampicina 600 a 900 mg c/24 h.

[b] La teicoplanina sólo está disponible en Europa. El papel de los nuevos glucopéptidos en la osteomielitis sigue siendo evaluado.

[c] Tercera o cuarta generación (ceftriaxona, ceftazidima o cefepima de acuerdo a la sensibilidad).

[d] Depende de las sensibilidades: la piperacilina-tazobactam y el imipenem son alternativas útiles.

[e] Debido a la nefrotoxicidad u ototoxicidad potenciales, un régimen que contiene aminoglucósidos se usa con menos frecuencia y sólo dura en la fase inicial del tratamiento.

[f] En casos de microorganismos gramnegativos aeróbicos resistentes a la amoxicilina-ácido clavulánico.

.

Pacientul mobilizează treptat membrul rănit. Pe măsură ce pacientul începe să suporte greutatea, durerea revine. Se observă o febră ușoară, iar rana devine mai ERITEMATOASĂ , însoțită de o ușoară secreție .

Nu există alte semne clinice care să indice un diagnostic de osteomielită și nicio examinare radiografică sau altă procedură imagistică nu este pe deplin diagnostică .

Alte forme de osteomielită care rezultă din răspândirea contiguă includ

1. Sinuzită frontală purulentă acută care se extinde la osul frontal, producând edem la nivelul frunții (tumora Pott) .
2. Infecția rădăcinii dentare duce la distrugerea locală a oaselor .
3. Ulcere de presiune profunde care se răspândesc la osul subiacent, de obicei la sacrum. (Această infecție este adesea polimicrobiană.)

Cauze

S. aureus rămâne microorganismul cel mai frecvent raportat în osteomielita secundară răspândirii contigue (vezi Tabelul 11.1). Cu toate acestea, se găsesc și diverse tipuri de streptococi, enterobacterii și *P. aeruginosa* (acesta din urmă în special în osteomielita cronică , fracturile cominutive sau plăgile înțepătoare ale călcâiului) . Osteomielita maxilarului și osteomielita secundară ulcerelor de presiune conțin o abundență de floră anaerobă . Anaerobii sunt, de asemenea, agenți patogeni comuni în osteomielita cauzată de mușcături umane sau animale (vezi Capitolul 10) . Osteomielita sacrală este de obicei polimicrobiană, cu microorganisme și anaerobi gram - negativi. În toate aceste afecțiuni , reacția inflamatorie poate fi ușoară, iar gradul de distrugere osoasă poate fi dificil de evaluat.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește osteomielita rezultată din răspândirea contiguă

1. Manifestările clinice sunt subtile
   a) o durere care crește
   b) Febră ușoară și drenaj minim
2. Testele imagistice sunt adesea dificil de interpretat.
3. Microbiologia poate evidenția mai multe microorganisme :
   a) *Stafilococul auriu* este cel mai frecvent
   b) Streptococi
   c) Enterobacteriaceae
   d) *Pseudomonas aeruginosa*
   e) Anaerobi

INFECȚIA PICIORULUI DIABETIC (OSTEOMIELITĂ SECUNDARĂ NEUROPATIEI) SAU INSUFICIENȚĂ VASCULARĂ)

Manifestări clinice

Osteomielita secundară neuropatiei și insuficienței renale este o entitate specială întâlnită la pacienții cu diabet zaharat sau tulburări vasculare (sau ambele) și este localizată aproape exclusiv la nivelul extremităților inferioare . Boala debutează insidios la un pacient care s-a plâns de claudicație intermitentă, dar uneori nu există durere din cauza neuropatiei în zona pielii traumatizate . Celulita poate fi minimă , iar infecția se extinde până la os (de exemplu, deget de la picior, capul metatarsian, osul tarsal).

Examenul fizic este nedureros (în cazurile de neuropatie avansată) sau extrem de dureros (dacă distrugerea osoasă a fost acută). O zonă de celulită poate fi sau nu prezentă. Ocazional , se poate simți aer , indicând prezența fie anaerobelor , fie a enterobacteriilor. Examenul fizic poate include o evaluare atentă a vascularizației membrului afectat și a oricărei neuropatii concomitente .

Cauze, diagnostic și tratament

s-a discutat deja , este posibilă izolarea întregii game de bacterii patogene umane , adesea în combinații multiple . *S. aureus și* streptococii p - hemolitici predomină încă în infecțiile țesuturilor moi și se pot răspândi la oase, dar orice alte bacterii gram-pozitive sau gram-negative, aerobe sau anaerobe pot fi implicate (în special în infecțiile cronice , nosocomiale sau mai severe deja tratate (vezi Tabelul 11.1)).

Capacitatea de a ajunge la os, prin avansare ușoară și introducerea unei sonde chirurgicale sterile , combinată
O radiografie simplă este cea mai bună abordare inițială pentru diagnosticarea osteomielitei . Dacă se detectează os pe sondă, se recomandă tratamentul osteomielitei. Dacă osul nu poate fi detectat de sondă și radiografia simplă nu sugerează osteomielită, tratamentul recomandat este o cură de antibiotice care vizează infecția țesuturilor moi . Deoarece poate fi prezentă osteomielita ocultă, radiografia trebuie repetată peste două săptămâni. În cazurile dubioase se recomandă studii suplimentare, cum ar fi imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) .

Prognosticul pentru vindecarea osteomielitei legate de insuficiența vasculară este rezervat din cauza capacității reduse a gazdei de a ajuta la eradicarea agentului infecțios și a incapacității antibioticelor sistemice de a ajunge la locul infecției . Este important să se determine gradul de afectare vasculară . Această evaluare poate fi efectuată prin măsurarea oximetriei transcutanate (odată ce inflamația a fost controlată) și a presiunilor pulsului utilizând ecografia Doppler . Dacă se suspectează ischemie

PUNCTE CHEIE

osteomielita ischemică diabetică și neuropatică

1. Cea mai frecventă manifestare clinică este un ulcer nedureros care se extinde la os.
2. Celulita acută este de obicei atribuită *Staphylococcus - aureus* sau streptococului [lisolitic], care se poate răspândi la os.
3. Ulcerele cronice cu celulită ușoară și crepitații sunt frecvent rezultatul infecției cu anaerobe sau enterobacterii.
4. Sondați ulcerul. Dacă sonda ajunge la os, pacientul are osteomielită.
5. Microbiologia poate include *S. aureus* , microorganisme gram-negative și gram-pozitive mixte și anaerobe.
6. Tratament:
   a) Revascularizare atunci când este posibil (oxigenul hiperbaric nu este de obicei benefic).
   b) Poate fi necesară amputarea sau debridarea.
   c) Antibiotice timp de 2 până la 6 săptămâni; durata depinde de amploarea amputării și de infecția țesuturilor moi. În cazurile severe, trebuie efectuată o arteriografie a extremității inferioare, inclusiv a vaselor piciorului .

Tratamentul include terapie antimicrobiană, debridare chirurgicală sau rezecție și amputare . Tipul de tratament oferit depinde de presiunea oxigenului tisular la locul infectat, de extinderea osteomielitei și de durata leziunii , de potențialul de revascularizare și de preferințele pacientului. Revascularizarea se dovedește adesea utilă înainte de a se lua în considerare amputarea . Nu au fost dezvoltate dovezi convingătoare care să sugereze că terapia cu oxigen hiperbar este utilă pentru tratamentul osteomielitei .
osteomielitei diabetice . Debridarea și un tratament antimicrobian de 4 până la 6 săptămâni pot fi benefice pentru un pacient cu

osteomielită localizată și o presiune bună a oxigenului la locul infecției . În prezența unui agent patogen bine definit (de obicei * *A. aureus**), 6* săptămâni de terapie cu un agent intravenos inițial , urmată de trecerea la un agent oral (dacă este posibil), pot duce la o rată ridicată de vindecare. Dacă aceste condiții nu sunt îndeplinite , rana nu se va vindeca și poate fi necesară în cele din urmă rezecția localizată a osului infectat sau amputarea .

Rezecțiile digitale și radiologice, amputările transmetatarsiene și dezarticulările arcului plantar permit pacientului să meargă fără proteză . Pacientul trebuie tratat cu agenți antimicrobieni timp de 4 săptămâni atunci când se efectuează o incizie chirurgicală transversală în osul infectat. Terapia antiinfecțioasă trebuie administrată timp de 2 săptămâni atunci când osul infectat este complet îndepărtat , deoarece poate persista o parte din infecția țesuturilor moi. Când locul amputării este aproape de osul și țesutul moale infectate, pacientului i se administrează profilaxie antimicrobiană standard . În schimb, terapia prelungită este recomandată pentru osteomielita tarsiană sau calcaneană, deoarece osul infectat este erodat și nu este complet îndepărtat .

PRINCIPII GENERALE PENTRU TRATAMENTUL OSTEOMIELITEI

factori patogeni , modurile de contaminare , tablourile clinice și tipurile de proceduri ortopedice asociate cu osteomielita au făcut imposibilă o abordare științifică a terapiei, cu studii bine controlate și valide statistic . Există trei principii critice care guvernează gestionarea osteomielitei.

- Material potrivit pentru cultivare și histopatologie
- Regimul antimicrobian este necesar

Țesut potrivit pentru cultură și histopatologie

Dacă există o boală în care probele adecvate pentru bacteriologie sunt importante , aceasta este osteomielita , deoarece tratamentul se administrează timp de mai multe săptămâni, cel mai adesea parenteral , după obținerea rezultatelor inițiale ale culturii . Prin urmare, probele adecvate de țesut profund infectat sunt foarte utile (în comparație cu specimenele superficiale obținute din ulcere sau fistule , care sunt adesea înșelătoare) . După evaluarea clinică , trebuie efectuată o biopsie osoasă , iar proba obținută trebuie trimisă pentru cultură aerobă și anaerobă și pentru evaluare histopatologică . Rezultatele colorației Gram și ale culturii , obținute în mod ideal înainte de terapie, trebuie analizate cu mare atenție .

Regim antimicrobian specific

Atunci când este posibil, pacientul trebuie să primească agenți antimicrobieni numai după obținerea rezultatelor culturii și testelor de sensibilitate. Cu toate acestea, dacă este necesară debridarea imediată și există un risc semnificativ de precipitare a bacteriemiei sau de răspândire a infecției , pacientul trebuie să primească terapie antimicrobiană empirică înainte de raportarea datelor de cultură și după ce sunt disponibile datele bacteriologice . Acest regim antimicrobian poate fi modificat , dacă este necesar, pe baza rezultatelor culturii și sensibilității (vezi Tabelul 11.2).

Modelele experimentale au clarificat unele principii de bază ale terapiei cu antibiotice . Cu excepția fluorochinolonelor, care pătrund neobișnuit de bine și
În cazul nostru, nivelurile de antibiotice din os la 3 până la 4 ore după administrare sunt de obicei oarecum scăzute în comparație cu nivelurile din sânge. Prin urmare, trebuie utilizate doze maxime de antibiotice parenterale . Deoarece revascularizarea osoasă după debridare durează 3 până la 4 săptămâni, este necesară o terapie antimicrobiană prelungită pentru a trata osul infectat viabil și pentru a proteja osul supus revascularizării . Terapia parenterală este în general recomandată timp de 4 până la 6 săptămâni . În cazurile de necroză osoasă severă , terapia parenterală poate fi extinsă până la 12 săptămâni. Această terapie este de obicei inițiată după ultima debridare majoră. Tratamentul antibiotic precoce , administrat înainte de distrugerea osoasă extinsă, produce cele mai bune rezultate .

Chimioterapia cu un singur agent este de obicei adecvată pentru tratamentul osteomielitei rezultate din răspândirea hematogenă . Tabelul 11.2 oferă o selecție convențională de agenți antimicrobieni pentru microorganismele întâlnite cel mai frecvent . În ultimii ani , au fost dezvoltate experimental și validate clinic noi opțiuni de terapie antimicrobiană . Prin urmare , în osteomielita hematogenă din copilărie , administrarea parenterală de antibiotice
Poate fi urmată (cu aceeași rată de succes) de terapie orală timp de câteva săptămâni, cu excepția cazului în care microorganismul este cunoscut , semnele clinice se remită rapid, respectarea tratamentului de către pacient este bună și nivelurile de antibiotice din sânge pot fi monitorizate. O altă abordare care câștigă acceptare datorită costului redus este administrarea parenterală de antibiotice , mai întâi în spital și apoi în ambulatoriu . Terapia parenterală în ambulatoriu necesită o echipă medicală și de asistente medicale dedicată, precum și condiții sociale minime de viață .

Printre clasele mai noi de medicamente, fluorochinolonele au reprezentat unul dintre cele mai importante progrese în tratamentul osteomielitei. S -a demonstrat că sunt eficiente în infecțiile experimentale și în numeroase studii randomizate și nerandomizate efectuate la adulți. Deși eficacitatea lor în tratarea osteomielitei cauzate de majoritatea enterobacteriilor (care sunt foarte sensibile la fluorochinolone) nu este pusă la îndoială , avantajele lor față de terapia convențională în osteomielita rezultată din infecția cu specii de Pseudomonas sau Serratia *rămân* de *demonstrat* . În schimb , trecerea de la administrarea intravenoasă la cea orală, care implică ciprofloxacină (sau levofloxacină) cu rifampiță pentru *S. aureus sensibil* , a devenit o practică mai frecventă. Terapia orală pe termen lung , care se întinde pe parcursul a câteva luni și (deși mai rar) ani , are ca scop ameliorarea recăderilor osteomielitei cronice , refractare. Administrarea

locală de antibiotice , fie prin instilare , fie prin utilizarea microsferelor de gentamicină, are susținători atât în Statele Unite, cât și în Europa, dar tehnica nu a fost prezentată în studii controlate critic . Difuzia antibioticelor este limitată în timp și spațiu, dar poate fi mai benefică în osteomielita secundară unui focar contiguu de infecție .

Management chirurgical adecvat

ar trebui discutată o abordare combinată antimicrobiană și chirurgicală . La o extremă a spectrului (de exemplu, osteomielită hematogenă), intervenția chirurgicală nu este de obicei necesară; la cealaltă extremă (o fractură infectată vindecată), se poate obține un vindecare.
tratament antibiotic minim, cu excepția cazului în care materialul străin este îndepărtat . Tratamentul chirurgical adecvat include drenajul, debridarea completă și excizia spațiului mort. În mod ideal, terapia antimicrobiană specifică ar trebui inițiată înainte de efectuarea debridării. Aceasta include îndepărtarea tuturor implanturilor ortopedice , cu excepția celor considerate absolut necesare pentru stabilitate. De fapt , debridarea trebuie repetată cel puțin o dată pentru a se asigura că tot țesutul neviabil este îndepărtat .

Protecția rănilor este, de asemenea, un principiu important pentru gestionarea chirurgicală . Plăgile deschise trebuie acoperite pentru a preveni reinfectarea osului de către bacterii. Fracturile post-traumatice infectate sunt foarte dificil de tratat. Au evoluat o varietate de tehnici pentru gestionarea osului expus și a oricărui spațiu mort creat de traume și debridare. Câteva exemple includ utilizarea lambourilor locale de țesut vascularizat transferat dintr-un loc îndepărtat.

PUNCTE CHEIE

Despre tratamentul general al osteomielitei

1. Trebuie obținut țesut adecvat pentru cultură și histopatologie.
2. În general, terapia antibiotică empirică trebuie evitată.
   a) Odată începută, terapia trebuie să continue timp de 4 până la 6 săptămâni și uneori chiar și luni de zile.
   b) Terapia parenterală este frecvent utilizată în ambulatoriu.
   c) Osteomielita hematogenă poate fi tratată pe cale orală la copii; la adulți, ciprofloxacina plus rifampicina pot fi, de asemenea, utilizate pentru *Staphylococcus aureus sensibil* .
3. Intervenția chirurgicală este adesea necesară pentru drenaj, debridare, îndepărtarea spațiului mort și acoperirea plăgii.
4. Evaluarea răspunsului și obținerea unei vindecări definitive sunt dificile. Recidiva este posibilă.
   a) Cei mai buni indicatori sunt proteina C reactivă și ameliorarea simptomatică. Ameliorarea studiilor imagistice poate fi semnificativ întârziată.
   b) Vindecarea este dispariția semnelor și simptomelor timp de mai mult de un an.

Alte modalități experimentale utilizate includ uneori grefe osoase poroase și implantarea de microsfere acrilice impregnate cu unul sau mai mulți agenți antibacterieni . În cele din urmă , la pacienții cu osteomielită , dispozitivul de fixare Ilizarov permite îndepărtarea unor segmente mai mari, combinată cu creșterea osoasă nouă , pentru a umple progresiv defectul; cu toate acestea, procesul este lent (luni până la ani).

Evaluarea răspunsului clinic

Poate fi dificil să se evalueze răspunsul la terapie, deoarece repausul la pat sau modificarea activității fizice pot ameliora simptomele doar temporar . Și, în ciuda terapiei antibiotice adecvate , modificările radiografice și RMN-ul osteomielitei se pot agrava timp de câteva săptămâni. Prin urmare, studiile radiografice seriate sau RMN-ul nu sunt recomandate în timpul terapiei antibiotice . Probabil că răspunsul clinic și VSH/CRP sunt cele mai utile criterii obiective disponibile pentru monitorizarea răspunsului la terapie.

evoluției clinice prelungite a osteomielitei, vindecarea este definită ca rezoluția tuturor semnelor și simptomelor bolii active la sfârșitul terapiei și după o perioadă minimă de observație post-tratament de un an . Pe de altă parte,

În acest context, eșecul este definit ca o aparentă lipsă de răspuns la terapie, evidențiată de unul sau mai multe dintre următoarele aspecte.

1. persistența drenajului;
2. recurența unei căi sinusale sau eșecul închiderii unei căi sinusale
3. persistența semnelor sistemice de infecție (frisoane , febră, pierdere în greutate , dureri osoase) și
4. unei infecții osoase demonstrată prin metode imagistice (de exemplu, radiografie , CT, RMN).

■ **INFECȚII ÎN PROTEZE ARTICULAȚII** *: După ce ambii genunchi au fost înlocuiți, cu patru luni înainte de internare, a început să prezinte dureri din ce în ce mai accentuate la genunchiul drept, până cu 10 zile înainte de internare, când a început să prezinte dureri severe însoțite de febră de 38,9°C și creșterea temperaturii și eritemului la genunchiul drept.*

Constatările fizice au inclus o temperatură de 39°C. Aspectul general al pacientului era cel al unui pacient palid, care părea a fi bolnav cronic. Examinarea genunchiului drept a relevat edem pronunțat, eritem și senzație de căldură, cu o amplitudine de mișcare redusă, secundară durerii. Nu s-a observat instabilitate la nivelul articulației genunchiului.

Rezultatele de laborator au inclus o numărătoare de leucocite de 13.000/mm³[40 41 42 43] cu 87% PMN-uri și 5% benzi; un hematocrit de 29% și o VSH care depășește 100 mm/h. Coloranția Gram a aspiratului de genunchi a arătat numeroase PMN-uri și coci Gram-pozitivi în lanțuri. Cultura a relevat streptococi de grup B.

MANIFESTĂRI CLINICE ȘI DIAGNOSTIC

Aproape niciun pacient nu prezintă temperatură ridicată , iar majoritatea prezintă dureri articulare care se constată a fi instabile la examenul fizic sau la radiografii . Datorită dificultății de a distinge între slăbirea articulară secundară unui proces inflamator neinfecțios și cea cauzată de o infecție , este Necesită o cultură pozitivă din lichidul aspirat din spațiul articular artificial sau din osul de la interfața os-ciment (sau ambele), așa cum s-a procedat în cazul 11.2. Cultura prin aspirație cu ac rămâne metoda de diagnostic de elecție. Deoarece microorganismele responsabile de aceste tipuri de infecții colonizează pielea, coloranția Gram și culturile cantitative obținute din țesuturile profunde sunt foarte utile pentru a _ _____ le distinge .

TRATAMENT

În general, există două opțiuni de tratament. În cazul artroplastiei de schimb într-o singură etapă, componentele infectate sunt îndepărtate, se efectuează debridarea și se implantează imediat o nouă proteză . Mulți practicieni ai acestei tehnici utilizează ciment care conține un medicament antimicrobian (un factor care contribuie la rata ridicată de succes raportată pentru procedură). O a doua abordare necesită îndepărtarea - chirurgicală .
corpilor străini , debridarea osoasă și a țesuturilor moi și un tratament antimicrobian parenteral de minimum 4 săptămâni. Reconstrucția se efectuează după finalizarea terapiei pentru „ infecțiile mai puțin *virulente* ″ , *dar* este amânată cu câteva luni.
pentru infecții care sunt „ mai virulente ″ .

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza, microbiologia, manifestările clinice și diagnosticul infecțiilor articulare protetice

PUNCTE CHEIE

infecțiilor

articulare protetice

1. Infecțiile articulare protetice iau trei forme:
   a) Infecție acută contiguă (la mai puțin de 6 luni după

PATOGENEZĂ ȘI MICROBIOLOGIE

Infecțiile care apar după protezarea totală a articulației de șold sunt împărțite în trei categorii care reflectă evoluția în timp și patogeneza :

41 acute contigue sunt recunoscute în primele 6 luni după operație și sunt frecvent evidente în primele zile sau săptămâni. Aceste infecții sunt un rezultat direct al infecției pielii , țesutului subcutanat și mușchilor sau al unui hematom chirurgical.

42 Infecțiile cronice contigue sunt diagnosticate la 6 până la 24 de luni după intervenția chirurgicală, de obicei din cauza durerii persistente. În majoritatea cazurilor, se consideră că infecția este rezultatul contaminării în momentul intervenției chirurgicale cu microorganisme cu patogenitate scăzută . Infecția progresează lent către o formă cronică înainte de a fi recunoscută.

GRAVITATE POTENȚIALĂ

Întârzierile în terapia adecvată pot duce la leziuni articulare ireversibile.

operație)
b) Infecție cronică contiguă (6 până la 24 de luni după operație)
c) Răspândire hematogenă (la mai mult de 24 de luni după operație)

2. Microbiologie:
   a) Trei sferturi din cazuri sunt cauzate de *stafilococ.*
   b) *S. aureus* produce o prezentare mai acută.
   c) Stafilococii coagulazo-negativi sunt cei mai frecvenți, cu o prezentare mai insidioasă.
3. Manifestările clinice sunt dificil de diferențiat de slăbirea mecanică:
   a) Dureri articulare
   b) Febra nu este de obicei prezentă.
4. Se preferă diagnosticul prin aspirație articulară cu cultură cantitativă și colorație Gram.

În stadiile incipiente ale infecției , când proteza este încă fixată , este posibil să se încerce o vindecare doar cu debridare localizată și antibiotice sistemice (de obicei, timp de 3 săptămâni pentru protezele de șold și 6 luni pentru protezele de genunchi), fără a fi necesară îndepărtarea protezei . Cu toate acestea , această infecție este, în general, încă dificil de vindecat . Rata de recurență este de aproape 10% la 3 ani și de 26% după 10 ani .

■ ARTRITĂ SEPTICĂ (CU EXCLUSIUNEA ARTRITEI REACTIVE)

1. În infecția acută incipientă, tratamentul de elecție este debridarea locală și terapia antibiotică prelungită. (Pentru stafilococii sensibili trebuie selectată o combinație de antibiotice care conține rifampină.)
2. Când are loc slăbirea protezei, este de obicei necesară îndepărtarea protezei.
   a) Procedura într-o singură etapă include ciment impregnat cu antibiotic.
   b) După îndepărtare, debridare și minimum 4 până la 6 săptămâni de terapie cu antibiotice, urmează observația.
   c) În cazul agenților patogeni mai puțin virulenți, proteza se înlocuiește după mai mult de 3 luni. În cazul agenților patogeni mai virulenți, înlocuirea se efectuează după până la un an.

Artrita infecțioasă este o afecțiune gravă datorită potențialului său de a provoca morbiditate și dizabilitate articulară semnificativă dacă afecțiunea nu este detectată și tratată din timp.

PATOGENEZĂ, FACTORI PREDISPONZANȚI ȘI MICROBIOLOGIE

Artrita septică apare în principal din răspândirea hematogenă a bacteriilor la nivelul membranei sinoviale care căptușește articulația . O reacție inflamatorie acută are ca rezultat infiltrarea de către leucocite polimorfonucleare (PMN). Bacteriile și celulele inflamatorii se răspândesc rapid în lichidul sinovial , provocând inflamație și eritem în articulație . Citokinele și proteazele sunt eliberate în lichidul sinovial și, dacă nu sunt tratate prompt , provoacă leziuni ale cartilajului și , în timp, îngustează spațiul articular .

Cauzele bacteriemiei care duc la artrită septică includ infecțiile tractului urinar, abuzul de medicamente intravenoase, cateterele intravenoase *și* infecțiile țesuturilor moi. Pacienții cu endocardită bacteriană, în special atunci când este cauzată de *S. aureus* sau *Enterococcus* , pot prezenta artrită septică . Pacienții cu afecțiuni articulare subiacente prezintă un risc crescut de a dezvolta infecții ale articulației afectate . Pacienții cu artrită reumatoidă și osteoartrită dezvoltă această complicație mai frecvent . Utilizarea de noi agenți supresivi pentru a controla artrita reumatoidă poate, de asemenea, predispune pacienții la artrită septică cauzată de agenți patogeni oportuniști . Pacienții cu infecție cu HIV au, de asemenea, un risc mai mare de a dezvolta artrită septică și sunt mai predispuși să se infecteze cu ciuperci sau micobacterii. Uneori , factorul predispozant este un traumatism minor sau o infecție a tractului respirator superior . Din păcate, o cauză frecventă indusă medical este injectarea intraarticulară de corticosteroizi , care duce la suprainfecție bacteriană . Persoanele care abuzează de medicamente intravenoase au un risc crescut de a dezvolta artrită septică la nivelul articulațiilor sternoclaviculare .

S. aureus rămâne cea mai frecventă cauză *a* artritei Infecțios. Alte cauze frecvente includ, la adulții tineri , Neisseria *gonorrhoeae (* uneori prezentată ca o infecție gonococică diseminată) și bacili gram-negativi la persoanele în vârstă (adesea secundar unei Infecție a tractului urinar). Pacienții care iau inhibitori ai factorului de necroză tumorală pot dezvolta infecții articulare cu Listeria *monocytogenes* sau *Salmonella* . Persoanele care abuzează de medicamente intravenoase suferă adesea de artrită septică cauzată de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină sau, mai rar, *de Pseudomonas aeruginosa* . Anumiți virusuri precum parvovirusul B19, virusul hepatitei B, rubeola , oreionul și HIV produc artrită acută . Infecțiile micobacteriene și fungice produc frecvent artrită monoarticulară cronică , adesea după al administrării intraarticulare de corticosteroizi . Artrita Lyme cauzată de *Borrelia burgdorferi* este un diagnostic care trebuie luat în considerare într-un cadru epidemiologic adecvat : se poate manifesta ca artrită acută tranzitorie sau, mai rar, ca artrită cronică tardivă (vezi capitolul 13) .

CAZUL 11.3

O femeie de culoare în vârstă de 19 ani s-a prezentat la medicul său cu o umflare progresivă a genunchiului stâng, cu antecedente de 3 zile. Genunchiul era cald la atingere și dureros la mișcare. Ea a negat că ar fi avut contact sexual în ultimul an. De asemenea, a negat că ar fi avut febră sau frisoane.

La examenul fizic, era afebrilă. Nu existau erupții cutanate evidente. Singurul rezultat pozitiv a fost umflarea - genunchiului stâng, care era eritematoasă și caldă la atingere. Lichidul era ușor palpabil. Orice mișcare a genunchiului provoca durere moderată.

Testele de laborator au relevat un număr de leucocite de 7100/mm³ · cu 71% PMN. Aspirația cu ac a articulației a arătat un număr de leucocite de 102.000/mm³ · cu 95 % PMN. Coloranția Gram a aspiratului a evidențiat numeroase PMN și coci Gram-pozitivi. Cultura a fost pozitivă pentru S. aureus. *Hemoculturile au fost negative.*

MANIFESTĂRI CLINICE , DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Așa cum este ilustrat în cazul 11.3, principalele manifestări ale artritei septice sunt inflamația și durerea într-o singură articulație , însoțite de febră. Pacienții vârstnici pot fi afebrili la prezentare . Boli ale țesutului conjunctiv

Se poate manifesta prin afectarea bilaterală a articulațiilor; prin urmare , orice pacient cu artrită monoarticulară trebuie considerat a avea artrită septică până la proba contrarie. Pe lângă inflamație , articulația infectată este de obicei caldă la atingere și orice mișcarea articulară este însoțită de durere Acut. Articulațiile cel mai frecvent afectate la adulți sunt - genunchiul (40 până la 50%) și șoldul (15 până la 20%), urmate de umăr, încheietura mâinii , glezna și cot. La copii , articulația șoldului este cea mai frecvent afectată (60 %), urmată de - articulația genunchiului (35%). Aproape jumătate dintre pacienții care dezvoltă artrită septică au o boală articulară cronică subiacentă , cum ar fi artrita reumatoidă sau osteoartrita. Deteriorarea membranei sinoviale poate crește probabilitatea invaziei bacteriene .

Testul clinic de diagnostic este analiza lichidului sinovial . Numărul de leucocite din lichidul sinovial este de obicei sub 180/mm³ · iar un număr care depășește această valoare este considerat diagnostic .

PUNCTE CHEIE

Despre artrita septică

1. De obicei, este rezultatul răspândirii hematogene.

2. Principalele cauze sunt *Staphylococcus aureus ,* inclusiv - tulpinile rezistente la meticilină (MRSA), bacilele gram-negative și *Neisseria gonorrhoeae.*

3. Pacienții cu deficiențe imune se pot infecta cu *Listeria* sau *Salmonella.*

4. Artrita monoarticulară acută este artrită septică până la proba contrarie.

5. Lichidul din articulații este de obicei prezent mai mult decât 50.000 de leucocite pe milimetru cub (în mare parte leucocite polimorfonucleare). Coloranția Gram și cultura sunt de obicei pozitive.

6. Terapia ar trebui să includă
a) drenaj articular și
b) antibiotice sistemice timp de 3 până la 4 săptămâni (nafcilină sau oxacilină pentru *S. aureus ;* o cefalosporină sau fluorochinolonă de a treia generație pentru microorganisme gram-negative; vancomicină pentru MRSA).

200 este în general considerat inflamator. În infecțiile acute, numărul este frecvent (dar nu întotdeauna) peste 50.000, cu o predominanță a pMn . Coloranția Gram relevă microorganisme Gram-pozitive la 75 până la 80% dintre pacienți, dar acest procent este mai mic în prezența unei infecții Gram-negative sau *a* uneia cauzate de N. gonorrhoeae . *Hemoculturile* sunt pozitive într-un procent semnificativ de cazuri. Când se suspectează o infecție *cu N. gonorrhoeae ,* poate fi utilă prelevarea de probe faringiene , - rectale , cervicale *sau uretrale* pe un mediu gonococic selectat . Reacția în lanț a polimerazei (PCR) a fost utilizată cu succes pentru a detecta ADN-ul B. *burgdorferi* și artrita gonococică . Analiza urinei. Testarea PCR pentru gonoree poate fi , de asemenea, utilă . Trebuie căutate cristale, deoarece artropatia cu cristale poate fi inflamatorie în absența infecției și poate chiar coexista cu infecția .

Terapia artritei infecțioase are două componente importante. Prima este drenajul complet și irigarea exudatului purulent prin artroscopie, atunci când este posibil (de exemplu, articulația genunchiului) sau prin intervenție chirurgicală atunci când artroscopia nu este posibilă (de exemplu, articulația șoldului), în special pentru infecțiile gram- negative sau cu Staphylococcus aureus . Dacă *leucocitele* polimorfonucleare activate sunt *lăsate* să rămână în spațiul articular , aceste celule continuă să medieze un răspuns inflamator puternic care poate duce la leziuni ireversibile ale cartilajului . A doua componentă a terapiei este administrarea celui mai potrivit antibiotic , bazat pe coloranția Gram .

rezultatele culturilor bacteriene sau tabloul clinic . Schemele antibiotice sunt identice cu cele utilizate pentru osteomielită (vezi tabelul 11.2); cu toate acestea, durata tratamentului după drenajul adecvat este de obicei mai scurtă : 3 până la 4 săptămâni .

În ciuda dezvoltării unor antibiotice mai eficiente , rezultatul artritei septice nu s-a îmbunătățit. O treime dintre pacienți prezintă leziuni articulare reziduale semnificative.

Rezultatul advers este mai probabil la pacienții mai în vârstă și la pacienții cu boli sau inf

ecții articulare preexistente .
o articulație care conține material sintetic .

■ INFEȚIE GNOCOCICĂ DISAMINATĂ

Între 1 și 3 % dintre pacienții infectați cu *N. gonorrhoeae* dezvoltă boală diseminată, iar cea mai frecventă manifestare a acestei complicații este artrita monoarticulară sau poliarticulară .

FACTORI PREDISPONZIVI

Progresia gonoreei localizate către o boală diseminată necesită ca bacteriile să pătrundă în fluxul sanguin . Cel mai important factor predispozant pentru bacteriemie este întârzierea tratamentului cu antibiotice . Majoritatea pacienților care dezvoltă boală diseminată au o infecție a mucoasei , care este asimptomatică . Femeile sunt mai predispuse la boală asimptomatică decât bărbații, iar femeile sunt de trei ori mai predispuse decât bărbații să dezvolte boală diseminată. La femei, diseminarea apare adesea după menstruație și este probabil ca în timpul sângerării endometriale bacteria să invadeze mai ușor fluxul sanguin . În mod similar , femeile infectate asimptomatice în perioada postpartum sunt mai predispuse la dezvoltarea bolii diseminate .

Cascada terminală a complementului joacă un rol important în eliminarea speciilor *de Neisseria* , iar pacienții cu deficiențe congenitale sau dobândite (inclusiv pacienți cu lupus eritematos sistemic) ale componentelor terminale ale complementului (C5-C8) prezintă un risc crescut de a dezvolta infecții gonococice și meningococice diseminate . Factorii de virulență bacteriană joacă probabil, de asemenea, un rol în diseminare . Tulpinile *de N. gonorrhoeae* care nu exprimă proteina II a membranei externe și care formează colonii clare pe lamele de cultură sunt mai predispuse la diseminare . Comparativ cu tulpinile care cauzează uretrită, majoritatea tulpinilor asociate cu boala diseminată sunt sensibile la penicilină.

MANIFESTĂRI CLINICE, DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Infecția gonococică diseminată este o boală care apare predominant la adulții tineri sau adolescenții activi sexual . Pacienții prezintă de obicei unul sau două sindroame :

1. **Sindromul de tenosinovită, dermatită și poliartrită .**
   Primele manifestări ale bolii sunt febra, starea generală de rău și durerile articulare. Ulterior , se observă inflamația tendoanelor încheieturii mâinii, degetelor de la mâini și (mai rar) ale gleznelor și degetelor de la picioare . La examinare , se observă sensibilitate la palparea tecilor tendinoase, iar durerea crește odată cu mișcarea. Dezvoltarea tenosinovitei la o persoană tânără este practic patognomonică pentru această afecțiune .
   Debutul tenosinovitei este de obicei însoțit de leziuni pustuloase-veziculare și (mai rar) hemoragice sau papulare la nivelul pielii. Leziunile sunt de obicei periarticulare, relativ puține (de obicei 4 până la 10 și rareori mai mult de 40) și tranzitorii, rezolvându-se spontan în 3 până la 4 zile . Dacă nu este tratat , acest sindrom poate evolua spre artrită purulentă.

Artrită purulentă fără leziuni cutanate . Am format-o

PUNCTE CHEIE

Despre boala gonococică diseminată

1. Apare mai frecvent la pacienții cu infecții mucoase asimptomatice.
   a) Mai frecvent la femei
      b) Incidență mai mare postpartum și după menstruație
      c) Incidență mai mare la pacienții cu deficiențe terminale ale complementului
2. Două sindroame clinice sunt asociate cu diseminarea :
   a) Tenosinovită, dermatită, poliartrită (tenosinovita este patognomonică); leziunile cutanate pustulare variază ca număr de la 4 la 40; periarticulare
   b) Artrită purulentă
3. Se tratează cu ceftriaxonă intravenoasă, urmată de cefiximă sau o fluorochinolonă administrată oral.

purulentă este similară cu alte forme de artrită septică , cu un număr mare de PMN-uri găsite în lichidul sinovial .

Probele de sânge pentru cultură trebuie prelevate de la toți pacienții suspectați de boală gonococică diseminată . Culturile sunt pozitive în aproape jumătate din toate cazurile. Hemoculturile sunt cel mai frecvent pozitive la pacienții cu sindrom tenosinovită-dermatită-poliartrită . Trebuie efectuate culturi și colorații Gram din aspiratele articulare, dar adesea acestea nu dezvăluie nimic. De asemenea, trebuie obținute culturi și colorații Gram din exudatele cervicale și uretrale, precum și din racletele leziunilor cutanate. Acolo unde este disponibilă PCR urinară pentru gonococ, se poate obține și acest test .

Din cauza incidenței crescute a tulpinilor de N. gonorrhoeae rezistente la penicilină, infecția gonococică diseminată *este de obicei tratată* cu ceftriaxonă parenterală (1 g
Tratamentul zilnic, intravenos sau intramuscular trebuie continuat timp de 24 până la 48 de ore după ameliorarea clinică . Pacienții pot fi apoi trecuți la un regim oral , cum ar fi cefiximă, ciprofloxacină, floxacină sau levofloxacină, pentru a completa 7 până la 10 zile de terapie dacă tulpina este sensibilă. Sunt disponibile și alte scheme de tratament .
Alternativele includ administrarea parenterală a unei alte cefalosporine de generația a treia , a unei fluorochinolone sau a

spectinomicinei (vezi tabelul 9.3). Tratamentul revărsatelor articulare purulente este identic cu cel al altor forme de artrită septică . Comparativ cu infecția cauzată de *S. aureus și* bacili gram-negativi, *infecția cu N.* gonorrhoeae are rareori aceeași severitate .
leziuni reziduale ale articulațiilor.

LECTURI SUGESTIATE

Caputo GM, Cavanagh PR, Ulbrecht JS, Gibbons GW, Karchmer AW. Evaluarea și gestionarea bolilor piciorului la pacienții cu diabet . *New Engl J Med.* 1994;331:854-860.

Gavet F, Tournadre A, Soubrier M, Ristori JM, Dubost JJ. Artrita septică la pacienții cu vârsta de 80 de ani și peste: o comparație cu adulții mai tineri . *Am Geriatr Soc.* 2005;53:1210-1213.

Katsarolis I, Tsiodras S, Panagopoulos P, et al. Artrita septică cauzată de *Salmonella enteritidis* asociată cu utilizarea în fliximab. *Scand J Infect Dis.* 2005:37:304-305.

Lew DP, Waldvogel FA. Osteomielită. *N Engl J Med.* 1997:336:999 1007.

Lew DP, Waldvogel FA. Utilizarea chinolonelor în osteomielită și proteze ortopedice infectate. *Drugs.* 1999:58 (Suplimentul *2):* 85-91.

Lew DP, Waldvogel FA. Osteomielită. *Lancet.* 2004:364:369-379.

Lispky BA, Berendt AR, Deery HG și alții. Diagnosticul și tratamentul infecțiilor piciorului diabetic. *Clin Infect Dis.* 2004:39:885-910.

O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA. Gonococ diseminat Infecție: o analiză prospectivă a 49 de pacienți și o analiză a fiziopatologiei și mecanismelor imune. *Medicină (Baltimore).* 1983:62:395-406.

Ross JJ, Shamsuddin H. Artrita septică sternoclaviculară: o analiză a 180 de cazuri. *Medicine (Baltimore).* 2004;83:139-148.

Schett G, Herak P, Graninger W, Smolen JS , Aringer M. Artrită asociată *cu Listeria la un pacient supus terapiei cu etanercept: raport de caz și o trecere în revistă a literaturii de specialitate. J Clin Microbiol.* 2005:43:2537-2541.

Shirtliff ME, Mader JT. Artrită septică acută. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:527-544.

Infecții parazitare

12

Timp recomandat pentru finalizare: 2 zile

Frederick Southwick, MD

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Ce înseamnă o infecție parazitară?*
2. *De ce este în creștere incidența infecțiilor parazitare în Statele Unite și Europa?*
3. *Care grup de pacienți prezintă un risc deosebit de a contracta infecții parazitare grave și care pun viața în pericol?*

Ce înțelege un specialist în boli infecțioase atunci când vorbește despre o infecție parazitară ?

Aproape toți agenții infecțioși îndeplinesc definiția unui parazit : un microorganism care crește, se hrănește și trăiește pe sau în interiorul unui alt microorganism și nu contribuie cu nimic la gazdă . Cu toate acestea, știința medicală a creat clasificarea „ parazitului ” pentru a include un grup complex de agenți patogeni umani eucarioți non - fungici . Spre deosebire de ciuperci , paraziții nu au perete celular și sunt de obicei mobili . În plus , mulți paraziți necesită două sau mai multe specii gazdă pentru a- și finaliza ciclul de viață și pentru a se reproduce atât sexuat, cât și asexuat. Gazda în care are loc reproducerea sexuată se numește „ gazdă definitivă ” , iar cea în care are loc reproducerea asexuată se numește „ gazdă intermediară ” .

Anterior, infecțiile parazitare reprezentau o problemă de sănătate aproape exclusiv limitată la țările în curs de dezvoltare cu condiții sanitare precare . Cu toate acestea, odată cu creșterea semnificativă a călătoriilor internaționale și a desfășurărilor militare în zonele endemice , aceste infecții sunt diagnosticate cu o frecvență tot mai mare în Statele Unite, Europa și alte țări dezvoltate . Incidența infecțiilor parazitare simptomatice a crescut, de asemenea, din cauza populației tot mai mari de gazde imunocompromise . Transplantul de organe , chimioterapia pentru cancer și infecția cu HIV suprimă imunitatea mediată celular și umorală , permițând paraziților latenți să se reactiveze și să provoace boli . Mai mult ca niciodată , obținerea unui istoric detaliat al călătoriilor și expunerilor este un pas esențial pentru diagnosticarea precisă a infecțiilor parazitare. Sunt necesare cunoașterea geografiei și a condițiilor de mediu , precum și familiarizarea cu ciclurile de viață ale mai multor paraziți .

■ PROTOZOARE DIN SÂNGE

GRAVITATE POSIBILĂ

Câteva ore pot face diferența dintre viață și moarte.

Diagnosticul și tratamentul rapid sunt esențiale.

MALARIE

ÎNTREBĂRI GHID

1. *Care formă de malarie este cea mai periculoasă și de ce?*
2. *Ce boală seamănă cel mai adesea cu malaria?*
3. *Cum se diagnostichează malaria? Există anumite momente în evoluția bolii când ar trebui efectuate teste de diagnostic?*
4. *De ce sunt mulți afro-americani mai rezistenți la anumite forme de malarie?*
5. *Care sunt recomandările actuale pentru tratamentul - malariei și ce factori determină regimul terapeutic ales?*
6. *Când ar trebui începută chimioprofilaxia și cât timp după finalizarea unei călătorii într-o zonă endemică ar trebui continuată terapia preventivă?*

Prevalența

Deteriorarea condițiilor politice și economice din țările din sudul Africii și dezvoltarea rezistenței la clorochină în multe părți ale lumii au dus la reapariția malariei. Schimbările climatice și rezistența crescută a țânțarilor la insecticide au contribuit, de asemenea , la această tendință. Incidența anuală a malariei este estimată între 300 și 500 de milioane de cazuri, rezultând între 1 și 2 milioane de decese. Zonele cu un număr semnificativ de cazuri de malarie includ Africa , Orientul Mijlociu , India, Asia de Sud-Est, America de Sud, America Centrală și părți din Caraibe.

Rezistența la clorochină este acum norma în aproape toate țările . Plasmodium *falciparum* din Asia de Sud-Est este frecvent

rezistent nu numai la clorochină, ci și la pirimetamin-sulfadoxină, meflochină și halofantrină. Zonele în care P. *falciparum* rămâne sensibil la clorochină includ America Centrală și Caraibe, în special Haiti . În Statele Unite , au fost raportate cazuri secundare în jurul aeroporturilor, iar un focar recent de *P. vivax a fost descris* în Palm Beach, Florida . Deoarece modelele de susceptibilitate la malarie continuă să se schimbe în fiecare an , Centrele pentru *Controlul și Prevenirea Bolilor* (CDC) trebuie consultate pentru cele mai recente informații (site - ul web : www.cdc.gov/travel).

Epidemiologie și ciclul de viață

Oamenii contractează malarie după ce sunt mușcați de o femelă de țânțar Anopheles. Doar femela de țânțar ingeră sânge, deoarece sângele este necesar pentru dezvoltarea oului de țânțar. Anumite tulpini par a fi transmițători mai eficienți ai bolii. În special, *Anopheles gambiae* și *A. funestus sunt* considerate responsabile pentru ratele ridicate de transmitere din sudul Africii . Aceste tulpini nu sunt prezente în America de Sud și Asia de Sud-Est, unde ratele de transmitere sunt mai mici . În mod evident, cu cât este mai mare numărul de mușcături de țânțar pe care le primește o persoană, cu atât este mai mare riscul de a contracta malarie . Prin urmare , pe lângă chimioprofilaxie (discutată mai târziu în această subsecțiune) , se recomandă utilizarea plaselor de țânțari, a tricourilor cu mânecă lungă , a pantalonilor lungi, a repelentului de insecte și staționarea într-un mediu protejat în perioadele zilei când țânțarii sunt cei mai activi sunt măsuri preventive.

Sporozoiții introduși în fluxul sanguin uman de către țânțarul femelă Anopheles călătoresc rapid către ficat și invadează hepatocitele (Figura 12.1). Sporozoiții conțin o proteină specifică considerată critică pentru legarea și intrarea în hepatocite. Această proteină circumsporozoită se leagă de receptori specifici ai membranei celulelor gazdă (proteoglicanii sulfatului de heparină și proteinele legate de receptori) .

Ciclul de viață *al plasmodiului*

Omul țânțar

Faza hepatică

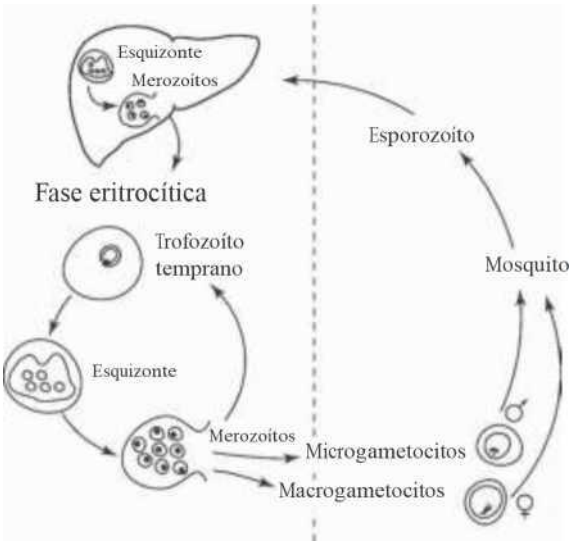


Figura 12.1. Ciclul de viață al *Plasmodiumului.*

(de lipoproteine cu densitate mică). În cadrul pepatocitelor , aproape toți sporozoiții se maturizează în schizonți tisulari. Unii sporozoiți devin latenți.

Această formă latentă, numită hipnozoit, are nevoie de 6 până la 11 luni pentru a se activa și a deveni un schizont tisular. Fiecare hepatocit infectat de schizonți produce apoi 10.000 până la 30.000 de merozoiți , care sunt eliberați în fluxul sanguin după degradarea celulară . Fiecare merozoit poate invada o singură celulă roșie și se poate replica asexuat de cinci ori în 48 până la 72 de ore pentru a produce 32 de merozoiți . Celulele roșii suferă apoi o degradare , eliberând merozoiți nou formați, care pot infecta alte celule roșii din sânge .

În condiții ideale, un singur sporozoit poate fi teoretic responsabil pentru infectarea a aproape 1 milion de globule roșii (mulți dintre merozoiții liberi sunt interceptați de macrofagele gazdă , reducând astfel eficiența infecției globulelor roșii) . Așa cum s -a observat la pătrunderea sporozoiților în hepatocite , o proteină specifică de pe suprafața merozoiților (antigenul) ... 175 care se leagă de eritrocite în *P falciparum* și Pv135 în *P vivax*) se leagă de un receptor membranar al globulelor roșii (glicoforina A în *P falciparum* și factorul D uff și

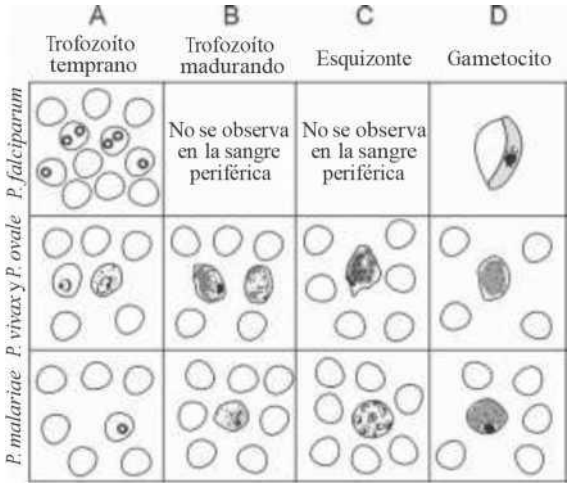


Figura 12.2. Rezultate tipice ale frotiului de sânge pentru multiple forme de malarie. (Adaptat după Schaechter M, Engleberg NC, Eisenstein BI, Medoff G, editori.) *Mecanismele microchirurgiei* . Ediția a 3-a . Baltimore, Md.: Lippincott Williams și Wilkins; 1999.)

Forma de trofozoit . Această formă seamănă cu un inel pecete și poate fi ușor observată în globulele roșii infectate după colorarea Giemsa sau Wright (Figura 12.2). Pe măsură ce trofozoitul se maturizează , își pierde morfologia inelară, devenind mai mare și apoi dezvoltându-se într- o formă schizontă , care se divide în mai mulți merozoiți .

La intrarea în globulele roșii , mulți merozoiți se maturizează în formele lor sexuale numite gametocite, în loc de formele lor asexuate. Forma masculină, mai mică, se numește microgametocit ; forma feminină, mai mare, se numește macrogametocit . Deoarece împerecherea nu are loc la gazda umană , ci doar la țânțar, țânțarul este considerat gazda definitivă , iar oamenii sunt considerați gazda intermediară .

Odată ce are loc fertilizarea , se formează un zigot care se va dezvolta într- un ovocit, care la rândul său va forma mii de sporozoiți infecțioși care se înmulțesc în glanda salivară a țânțarului, de unde sunt transmiși în corpul uman.

***Diferențe în ciclul de viață între multiplele specii de* Plasmodium**

P. falciparum este cea mai comună și mai periculoasă formă de malarie. Spre deosebire de sporozoiții altor tulpini, toți sporozoiții de P. falciparum care intră *în* ficat rămân activi și se dezvoltă în schizonți tisulari, care apoi formează mii de merozoiți . Și spre deosebire de merozoiții altor tulpini, *Merozoiții* de *P. *falciparum * pot infecta globulele roșii de toate vârstele, ceea ce explică nivelul ridicat de globule roșii infectate în malaria *cu *P. falciparum** . În plus , în formele de malarie non- *falciparum* , *un singur* merozoit intră într-o anumită globulă roșie; *în* malaria cu *P. *falciparum** , mai mulți merozoiți se pot infecta și se pot maturiza în cadrul unei singure globule roșii .

Odată ce merozoitul a invadat globulele roșii , acesta se maturizează rapid, se divide asexuat și, în decurs de 48 de ore, degradează celula gazdă . Această reproducere asexuată rapidă duce la o creștere a numărului de globule roșii infectate ale gazdei , iar pe măsură ce acest număr crește, crește și riscul de deces sau complicații grave .

P. falciparum este mai dăunător pentru gazdă , deoarece invazia acestei tulpini este legată exclusiv de formarea de proeminențe pe membrana eritrocitară , care aderă puternic la endoteliul vascular. Aceste proeminențe exprimă proteina 1 a membranei eritrocitare la suprafața lor , iar această proteină se leagă de receptorul 1 al complementului (CR-1) pe globulele roșii neinfectate , producând un grup de globule roșii („ rozetă ”) „ting”. Aceste globule aderente blochează fluxul sanguin în vasele mici de sânge , provocând leziuni hipoxice grave, în special la nivelul creierului și rinichilor. Deoarece aderența globulelor roșii se dezvoltă pe măsură ce merozoitul se maturizează dincolo de stadiul incipient de trofozoit , alte etape de maturare parazitară (cu excepția gametocitelor în formă de banană) sunt rareori observate în sângele periferic (vezi Tabelul 12.1 și Figura 12.2).

P. vivax este următoarea formă ca frecvență de malarie . *P. malariae* este mai puțin frecventă, iar P. ovale *este o* infecție umană rară . Când o femelă de țânțar Anopheles înțeapă o persoană infectată, gametocitele sunt absorbite odată cu sângele. P. *vivax și* P. *ovale pot* forma hipnozoiți care pot rămâne latenți în ficat timp de luni de zile înainte de a reveni la forma lor schizontică activă.

PUNCTE CHEIE

Despre ciclul de viață al *Plasmodium falciparum*

P. falciparum este cea mai periculoasă formă de malarie deoarece

1. Infectează celulele roșii din sânge (RBC) de toate vârstele și produce niveluri ridicate de parazitemie.
2. Induce formarea de proeminențe pe suprafața eritrocitelor care aderă la pereții vaselor deja neinfectate de eritrocite, provocând obstrucție și hipoxie locală.
3. Poate provoca hemoliză severă, insuficiență renală, leziuni ale sistemului nervos și edem pulmonar.

Cuadro 12.1. Diferencias entre las cepas de malaria

Cepa	Características
Plasm odium falciparum	No hay fase late en el hígado Múltiples trofozoítos "de anillo de sello" por célula Alto porcentaje (>5%) de glóbulos rojos infectados No se observan etapas de desarrollo que no sean la de trofozoíto de anillo de sello y gametocito maduro
Plasmodium vivax y *Plamodium ovale*	Fase latente en hígado Un solo trofozoíto de anillo de sello por célula Puntos de Schuffner en el citoplasma Bajo porcentaje (<5%) de glóbulos rojos infectados Se observan todas las etapas del desarrollo Los glóbulos rojos suelen mostrarse más grandes en las etapas
Plasmodium malariae	No hay fase latente Un solo trofozoíto de anillo de sello por célula Muy bajo nivel de parasitemia Se observan todas las etapas del desarrollo Glóbulos rojos de tamaño normal

Poate persista ca infecție de nivel scăzut timp de până la 30 de ani . *Merozoiții* de P. vivax *și* P. *ovale* se leagă doar de globulele roșii tinere și au o afinitate mai mare pentru reticulocite. *P. malariae* tinde să infecteze globulele roșii mai în vârstă . Incapacitatea acestor tulpini de a infecta o gamă mai largă de globule roșii explică parazitemia lor scăzută. În plus , aceste trei tulpini nu formează umflături și nu obstrucționează microcirculația , ceea ce explică manifestările lor clinice mai ușoare .

În Malaezia, **P. knowlesi* *, o formă de malarie despre care se credea inițial că infectează doar maimuțele , a fost identificată la om. Stadiul său trofozoit este similar din punct de vedere morfologic cu cel al **P. falciparum** * , iar stadiul său schizont este similar cu cel al **P. malariae** * . Nivelul de parazitism poate fi ridicat, ducând la infecții severe. **P . knowlesi** * trebuie luat în considerare la persoanele care călătoresc în regiuni cu păduri - tropicale unde se știe că maimuțele sunt infectate .

Genetica și alți factori determinanți ai susceptibilității la malarie

În zonele în care malaria este endemică , prevalența ridicată a trăsăturilor genetice care reduc susceptibilitatea LA malarie servește ca un exemplu frapant al evoluției darwiniste. Mutații specifice care afectează proteinele de suprafață, citoscheletul și hemoglobina globulelor roșii interferează cu invazia , supraviețuirea și răspândirea Plasmodium *și, prin urmare* , oferă un avantaj de supraviețuire gazdei infectate . Absența unui antigen al grupei sanguine Duff blochează invazia P. vivax . Această *tulpină* de malarie trebuie să se lege de acest antigen specific al grupei sanguine pentru a intra în globulele roșii . Un număr semnificativ de africani de culoare sunt Duffy - negativi și rezistenți la P. *vivax .* Persoanele cu o mutație în CR-1 prezintă o formare redusă de trandafiri asociată cu P. *falciparum și* au o predispoziție mai mică de a dezvolta malarie cerebrală. Persoanele cu ovalocitoză ereditară, eliptocitoză și sferocitoză au defecte ale proteinelor specifice ale citoscheletului globulelor roșii , iar aceste defecte interferează cu intrarea și eliberarea parazitului malariei .

O gamă largă de hemoglobinopatii protejează împotriva malariei. Prevalența ridicată a anemiei falciforme și caracteristicile acesteia în Africa ilustrează puterea selectivă extrem de eficientă a parazitului mortal P. falciparum . *Creșterea paraziților* este încetinită în celulele cu hemoglobină falciformă (HbS). În plus , atunci când globulele roșii infectate conțin HbS , acestea formează umflături în membrane și rămân prinse în vasele mici de sânge , scăzând tensiunea oxigenului și provocând polimerizarea HbS , rezultând formarea de anemie falciformă . Polimerizarea HbS ucide parazitul *P. falciparum,* împiedicând progresia *infecției* . Drept urmare , persoanele cu anemie falciformă și anemia falciformă sunt rezistente la infecția severă *cu* P. *falciparum .* Deoarece alte tulpini *de* malarie nu formează bulgări și nu rămân prinse în vasele de sânge , HbS nu protejează împotriva *P. vivax, P. ovale* sau *P. malariae .* Alte hemoglobinopatii , inclusiv HbC, HbE, α- talasemia și, într -*o* măsură mai mică, p - talasemia , reduc severitatea infecției cu *P. falciparum* , contribuind astfel la prevalența sa mai mare în zonele endemice . Nou-născuții sunt protejați de malaria severă datorită hemoglobinei fetale, care interferează cu creșterea intracelulară *a P. falciparum* .

În zonele cu o incidență ridicată a malariei , populația indigenă este expusă continuu la parazit .

Acest lucru duce la un nivel ridicat de imunitate. În aceste regiuni, bolile severe sunt rare. Cu toate acestea, deoarece răspunsul imun la malarie este de scurtă durată, imunitatea scade în anumite regiuni.

PUNCTE CHEIE

Despre genetică și alți factori care afectează susceptibilitatea la malarie

1. Proteine de suprafață de pe globulele roșii:
   a) Persoanele care sunt negative pentru antigenul grupei sanguine Duffy sunt rezistente la *Plasmodium vivax.*
   b) Mutațiile receptorului 1 al complementului reduc severitatea infecției *cu P. falciparum* .

2. Defectele citoscheletului globulelor roșii au rol protector:
   a) Ovalocitoză ereditară
   b) Eliptocitoză ereditară
   c) Sferocitoza ereditară

3. Hemoglobinopatiile conferă rezistență:
   a) Boala celulelor flasce și caracteristicile sale sunt rezistente la *P. falciparum.*
   b) Alte mutații ale hemoglobinei și ale hemoglobinei fetale sunt, de asemenea, rezistente la *P. falciparum.*

4. Imunitatea scăzută crește riscul de boli grave:
   a) Imunitatea populației scade în zonele cu rate de atac scăzute
   b) Turiștii ar putea să nu aibă imunitate.
   c) La femeile însărcinate, placenta este afectată , rezultând o greutate mică la naștere la sugari.

în care malaria a fost ținută sub control, iar rata de atac este scăzută . Paradoxal , procentul de pacienți care dezvoltă o boală severă crește în aceste regiuni.

Turiștii care nu au fost expuși anterior la malarie prezintă un risc crescut de a contracta această boală care le pune viața în pericol (vezi Cazul 10.1). Femeile însărcinate și fetușii acestora sunt, de asemenea, *expuși riscului. P. falciparum se leagă de* sulfatul de condroitină A în spațiul intervilos *al* placentei , provocând anemie hemolitică , care are ca rezultat o greutate mică la naștere la sugari.

Prezentare clinică

CAZUL 12.1

Un cuplu căsătorit naviga în Caraibe, lângă Jamaica, cu cei trei copii ai lor. Locuiau în mare parte pe barca lor, dar făceau excursii de mai multe zile pe o mică insulă din largul coastei Jamaicei. Au observat că au fost înțepați de țânțari și au mâncat fructe în timp ce se aflau pe insulă. Bărbatul și soția sa au dezvoltat brusc febră, frisoane, dureri musculare și pierderea poftei de mâncare. Aproape trei zile mai târziu, bărbatul a dezvoltat icter și a început să urineze închis la culoare. Familia a solicitat tratament de la un medic jamaican local, care a diagnosticat hepatită secundară ingerării unui aliment toxic. Două zile mai târziu, bărbatul a intrat în comă și a murit. Femeia a fost trimisă la spitalul universitar pentru un posibil transplant de ficat. În urma unor investigații suplimentare, personalul medical a aflat că niciunul dintre copii nu era bolnav, chiar dacă mâncaseră același aliment. Familia începuse un tratament profilactic pentru malarie. Cu toate acestea, părinții dezvoltaseră efecte secundare de la clorochină, iar profilaxia fusese întreruptă cu două săptămâni înainte de debutul bolii. Petele subțiri de sânge de la femeie au relevat trofozoiți inelari, cu un nivel estimat de parazitemie de 10%. A fost tratată cu chinină intravenoasă și starea ei s-a ameliorat rapid . S-a stabilit că soțul ei a murit din cauza malariei hemoglobinurice netratate.

Așa cum este descris în cazul 12.1, manifestările clinice ale malariei sunt nespecifice . Dacă nu există antecedente de expunere , infecția poate fi confundată cu alte boli febrile. Perioada de incubație este în general de 9 până la 40 de zile , dar poate fi prelungită în cazurile de malarie *non - falciparum* (6 până la 12 luni la P. *vivax* și ani pentru *P. malariae și P. ovale) .*

Semnul distinctiv al tuturor formelor de *malarie* este febra. Febra poate apărea la intervale regulate de 2 până la 3 zile la P. *vivax și* P. *malariae sau într* - un model mai neregulat la P. falciparum . *Febra apare de obicei* la scurt timp după descompunerea globulelor roșii și eliberarea merozoiților . Au fost descrise *trei* stadii *clasice ale* paroxismelor febrile *:*

1. „ Stadiul rece ″ inițial apare la 15 până la 60 de minute înainte de apariția febrei . În această perioadă , pacientul simte frig și are frisoane însoțite de **2** tremurături .

Aceste simptome sunt urmate de „stadiul fierbinte ″

În această fază, temperatura corpului crește între 39 și 41°C. Febra este asociată cu slăbiciune, pierderea poftei de mâncare și dureri vagi la nivelul oaselor și articulațiilor. În zonele non-endemice , aceste simptome sunt confundate mai frecvent cu gripa . Medicii ar trebui să ia întotdeauna în considerare malaria la persoanele care dezvoltă simptome asemănătoare răcelii după ce se întorc dintr -o țară în curs de dezvoltare . Alte simptome legate de febră includ tahicardie, hipotensiune arterială , tuse și dureri de cap .

3. dureri de spate, greață , dureri abdominale, vărsături , diaree și alterarea stării de conștiență.

De obicei, în decurs de 2 până la 67 de ore, simptomele progresează către o a treia etapă de „ transpirație ″, în care

Alte simptome depind de tulpina malariei. În cazurile de *P. vivax , P. ovale și P. malariae ,* există puține simptome suplimentare . Cu toate acestea, în funcție de starea imună anterioară a gazdei , persoanele cu *P. falciparum* pot dezvolta o boală severă, fatală , similară cu cea descrisă în cazul 12.1. Deoarece **P. falciparum** infectează globulele roșii de toate vârstele și induce formarea de proeminențe pe suprafața globulelor roșii care aderă la celulele endoteliale și obstrucționează vasele mici de sânge , acest parazit poate provoca leziuni grave , în special la rinichi , creier și plămâni. Turiștii care nu au imunitate la * *P. falciparum * și* persoanele care au suferit o splenectomie pot dezvolta niveluri foarte ridicate de parazitemie, rezultând o hemoliză profundă . Eliberarea marcată de hemoglobină poate depăși capacitatea metabolică a ficatului . Creșterea rezultată a bilirubinei neconjugate în fluxul sanguin produce icter. Hemoglobina poate fi, de asemenea, excretată în urină, provocându-i o colorare închisă la culoare. Combinația dintre icter și hemoglobinurie a fost numită febră hemoglobinurică .

Malaria severă este frecvent complicată de insuficiență renală. Infecțiile severe cu *P. falciparum* duc la obstrucția arterelor mici din sistemul nervos .
sistemului nervos central , ducând la hipoxie, la care poate contribui hipoglicemia. Obtuzitatea și confuzia pot progresa rapid spre comă, însoțite de convulsii . Edemul pulmonar este o complicație mai puțin frecventă .
infecție cu P. *falciparum* , rezultând scurgeri de lichid din capilarele pulmonare în alveole .

Diagnostic

Examinarea microscopică a unui frotiu de sânge colorat cu Giemsa rămâne principala metodă de identificare a malariei. La *P. falciparum ,* frotiurile de sânge se recoltează cel mai bine imediat după vârful febrei, când formele inelare timpurii sunt cele mai abundente în globulele roșii periferice . La P. vivax , *P. malariae și P. ovale, sunt* prezente mai *multe* stadii parazitare .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tabloul clinic al infecției *cu Plasmodium*

Malaria trebuie întotdeauna luată în considerare la persoanele care călătoresc într-o țară în curs de dezvoltare care

1. prezintă un sindrom asemănător gripei,
2. icter prezent sau
3. Aceștia prezintă confuzie sau capacitate mentală scăzută.

PUNCTE CHEIE

Despre diagnosticul de laborator al malariei

1. malariei cauzate *de P. falcipa rum* de alte forme ale bolii.
2. Frotiurile de sânge rămân metoda preferată , dar astăzi sunt disponibile teste imunosorbente legate de enzime și reacție în lanț a polimerazei.
3. malaria *cauzată de P. falciparum ,* formele de inel cu pecete sunt cele mai abundente în răspândirea periferică imediat după o creștere a febrei.

Prin urmare, frotiurile pentru diagnostic pot fi efectuate oricând . Deoarece paraziții pot lipsi între atacuri, este necesar să se examineze sângele timp de 3 până la 4 zile consecutive înainte de a exclude malaria. Prezența pigmentului în monocitele sau neutrofilele periferice ar trebui să determine continuarea testării parazitare. Frotiurile subțiri trebuie examinate timp de cel puțin 15 minute utilizând un microscop de mare putere cu obiectiv cu ulei (mărire de 1 GGG) . Frotiurile groase sunt cea mai fiabilă metodă de detectare a malariei. Diagnosticul se obține de obicei după o căutare de 5 minute .

Scopul principal al clinicianului este de a diferenția forma potențial fatală de *P. falciparum de alte forme* mai benigne de malarie (vezi Tabelul 12.1). În acest scop , ar trebui dezvoltate trei noi teste: un test imunosorbent legat de enzime (ELISA) pentru *antigenul bogat în histidină al L.* falciparum , un test imunologic pentru izoenzimele lactat dehidrogenază de la specii specifice de paraziți și amplificarea ADN-ului și ARNm-ului parazitar prin reacția în lanț a polimerazei (PCR).

ale lactat dehidrogenazei și numărul crescut de reticulocite sunt asociate cu hemoliza globulelor roșii . Niveluri crescute de bilirubină neconjugată, fără o creștere semnificativă a enzimelor hepatice, se observă și atunci când hemoliza este severă. Un număr redus de leucocite (leucocite) se observă la un procent ridicat de pacienți, iar trombocitopenia este frecventă . Creatinina sanguină, proteinuria și hemoglobinuria crescute se găsesc în cazurile severe de *P. falciparum .* Hipoglicemia poate complica, de asemenea , cazurile severe de *P. falciparum ;* prin urmare, monitorizarea *glicemiei* este necesară în timpul fazei acute a bolii .

Profilaxie și tratament

Tratamentul medicamentos exploatează singurele ținte de pe parazit care nu se găsesc pe celulele gazdă .

Aminochinolonele, clorochina, chinina, meticilina , primachina și halofantrina inhibă hem polimeraza necesară *Plasmodium* pentru producerea pigmentului de malarie. Inhibarea acestor funcții Ionii ucid microorganismul. Pirimetamina, sulfonamidele și dapsona sunt antagoniști ai folatului (vezi Capitolul 1). Atovaquona inhibă transportul mitocondrial al parazitului . Derivații de artemisinină se leagă de fierul din pigmentul malariei pentru a produce radicali liberi care deteriorează proteinele parazitului . Acești derivați au un debut de acțiune mai rapid decât chinina și sunt activi împotriva tuturor etapelor ciclului de viață intraeritrocitar .

În ultimii ani , multe zone din Africa , nordul Americii de Sud , India și Asia de Sud-Est au fost populate cu *Streptococcus falciparum* rezistent la clorochină . Aceste tulpini conțin un mecanism de eflux al clorochinei dependent de energie , care împiedică concentrarea medicamentului în parazit. De asemenea, s-a dezvoltat rezistență la meflochină și halofantrină, observată în principal în Asia de Sud-Est .

Chimioprofilaxia trebuie să înceapă cu 2 săptămâni înainte de călătoria într-o zonă endemică și să continue până la 4 săptămâni după întoarcere . Din cauza modificărilor continue ale modelelor de rezistență, schemele profilactice și de tratament actualizate trebuie revizuite pe site -ul CDC . (www.cdc.org/travel). Pentru zonele cu *P. falciparum* sensibile la clorochină, clorochina este medicamentul de elecție. Doza la adulți este de 300 mg bază (500 mg fosfat de clorochină) administrată oral pe săptămână. În zonele cu - rezistență la clorochină, se administrează 250 mg meflochină (228 mg bază oral pe săptămână sau 100 mg doxiciclină oral pe zi sau 0,5 mg/kg primachină bază pe zi sau 250 mg atovaquonă combinată cu 100 mg proguanil oral pe zi (combinată cu un comprimat de atovaquonă-proguanil) sau clorochină în doza menționată combinată cu 200 mg proguanil pe zi .

Nu există vaccin disponibil, iar răspunsul imun necesar pentru a proteja gazda împotriva malariei nu este bine înțeles, ceea ce face ca dezvoltarea unui vaccin eficient să fie o sarcină formidabilă .

PUNCTE CHEIE

Despre profilaxia malariei[44 45 46]

Toate persoanele vaccinate anterior care contractează malarie cauzată de *P. falciparum* trebuie spitalizate, deoarece evoluția lor clinică poate fi imprevizibilă. Pacienții cu tulpini *de P. vivax , P. ovak și P. malariae pot fi de obicei tratați* în ambulatoriu dacă monitorizarea este fiabilă. Tratamentul pentru aceste trei tulpini și pentru *P. falciparum* sensibil *la clorochină* este același: o doză inițială de 600 mg de clorochină bază administrată oral (1000 mg de clorochină fosfat), urmată 6 ore mai târziu de 300 mg de bază (500 mg de fosfat), repetată în zilele 2 și 3. Pentru a preveni recidiva infecțiilor cu P. *vivax sau* P. *ovale , aceste* infecții necesită, de asemenea , tratament cu primaquină orală: 15,3 mg de fosfat bază (26,5 mg de sare fosfat) zilnic timp de 14 zile sau 45 mg de bază (79 mg de sare) săptămânal timp de 8 săptămâni. Acest agent elimină hipnoticele hepatice .
latente, împiedicând dezvoltarea lor ulterioară în schizonți infecțioși. Înainte de administrarea primachinei , pacientul trebuie testat pentru deficit de glucoză-6-fosfat, deoarece pacienții cu acest deficit prezintă risc de hemoliză severă în timpul tratamentului cu primachină.

Având în vedere prevalența la nivel mondial a rezistenței la clorochină , cu excepția cazului în care există o certitudine absolută că deplasările s-au limitat la regiuni cu *P. falciparum* sensibil la clorochină , trebuie presupus că pacienții au o tulpină rezistentă. Tratamentul P. *falciparum* rezistent la clorochină *este* în evoluție și a devenit complex . Deși derivații de artemisinină nu sunt disponibili în prezent în Statele Unite, aceștia s-au dovedit a fi mai eficienți împotriva infecției cu P. falciparum rezistent la clorochină. De asemenea , reduc transportul de gametocite . Prin urmare, utilizarea lor scade ineficacitatea post-tratament și poate elimina transmiterea malariei în zonele endemice . Acești agenți au acțiune scurtă și trebuie administrați într-un interval de timp limitat .
În combinație cu una sau mai multe clase de agenți antimalarici , dihidroartemisinina (6,3 mg/kg zilnic) combinată cu piperazină (50 mg/kg zilnic) produce rate de răspuns superioare ; cu toate acestea, sunt în desfășurare mai multe studii clinice cu combinații multiple . Monoterapia nu este recomandată din cauza dezvoltării rapide a rezistenței. În prezent, calitatea de fabricație a artemisininei este nesigură și, prin urmare, acești agenți nu sunt recomandați ca terapie standard .

În Statele Unite, regimul terapeutic recomandat rămâne 650 mg de chinină la fiecare 8 ore timp de 3 până la 7 zile , plus 100 mg de doxiciclină de două ori pe zi timp de 7 zile . O alternativă este și atovaquonă-proguanil (comprimate de 250 mg/100 mg) de patru ori pe zi.
1/ <x 1/11- ¿IIIII1 |J_
o zi timp de 3 zile este la fel de eficientă. O singură doză mare de
Meflochina (1250 mg) administrată singură este recomandată ca terapie alternativă ; cu toate acestea, acest tratament produce frecvent efecte secundare intolerabile, inclusiv vertij (10 până la 20%), tulburări gastrointestinale, convulsii și (mai rar) psihoză. În plus , frecvența infecțiilor cu *P. falciparum* rezistente la meflochină este în creștere.

Dacă un pacient este prea bolnav pentru a lua medicamente orale , tratamentul de elecție este chinidina intravenoasă .

---

44 Trebuie stabilit dacă călătorul va vizita zone cu tulpini rezistente la clorochină (vizitați www.cdc.org/travel).
45 Începeți profilaxia cu 2 săptămâni înainte de călătorie pentru a vă asigura că nu apar efecte secundare intolerabile.
46 Continuați profilaxia timp de 4 săptămâni după revenire.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește alegerea chimioterapiei pentru infecția *cu Plasmodium*

1. Stabiliți dacă călătorul s-a întors dintr-o zonă rezistentă la clorochină:

a) Pentru tulpinile sensibile la clorochină, se utilizează clorochină.
b) Pentru tulpinile rezistente, se utilizează chinină sau un regim echivalent.
c) Derivații de artemisinină au o eficacitate îmbunătățită pentru bolile severe, dar calitatea fabricației este nesigură. Monoterapia nu este recomandată. Nu este disponibilă în Regatul Unit sau SUA.

2. Se stabilește dacă pacientul este prea bolnav pentru a lua medicamente orale (necesită chinină intravenoasă).
3. Se stabilește dacă pacientul are *Plasmodium vivax* sau *ovale* (necesită primachină, dacă nu prezintă deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază).
4. Vizitați site-urile web ale autorităților sanitare pentru cele mai recente scheme terapeutice antimalarice (Tabelul 12.2).

În plus , chinina parenterală nu mai este disponibilă în - Statele Unite . Doza de încărcare de 10 mg/kg de sare de gluconat de chinidină (maximum 600 mg) într-o soluție standard trebuie administrată lent, timp de 1 până la 2 ore, urmată de o perfuzie continuă de 0,02 mg/kg în fiecare minut, până când pacientul este capabil să ia medicamente orale. Având în vedere schimbările rapide ale modelelor de rezistență la malarie și noile studii clinice raportate , profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să consulte site-uri web excelente, operate de autorități recunoscute, care prezintă scheme de tratament actualizate (Tabelul 12.2) .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul pacienților cu *Plasmodium falciparum*

1. Nivelurile de parazitemie peste 5% constituie o urgență medicală și necesită administrarea imediată a unui tratament antimalaric.
2. Hematocritul, glicemia, statusul volemic , ritmul cardiac, funcția renală, funcția sistemului nervos central și oxigenarea arterială trebuie monitorizate cu atenție.
3. La gazda neimună, evoluția infecției cu *P. falciparum* nu este previzibilă.
4. Severitatea leziunilor organelor și riscul de deces sunt corelate cu nivelul parazitemiei.

Riscul de afectare terminală a organelor și deces crește odată cu nivelul parazitemiei pacientului. Nivelurile peste 5% constituie o urgență medicală , iar pacienții cu aceste niveluri necesită tratament intensiv . Pacienții cu imunodeficiență și niveluri parazitemice de *P. falciparum* peste 10-15% ar trebui luați în considerare pentru transfuzie de sânge , o măsură potențial salvatoare. Cu toate acestea, pacienții cu niveluri de parazitemie mai mari de 50% au supraviețuit fără schimb de sânge. Starea volemică, funcția renală și glicemia trebuie monitorizate cu atenție . Suportul ventilator poate fi necesar în cazurile de edem pulmonar - sever . Steroizii intravenoși s-au dovedit a fi dăunători în cazurile de malarie cerebrală și, prin urmare, trebuie evitați. Din cauza riscului de aritmii asociate cu chinina, chinidina, meflochina și halofantrina, funcția cardiacă trebuie monitorizată la pacienții tratați cu astfel de agenți.

Cuadro 12.2. Surse în linie de ghiduri actuale pentru terapia antimalaria.

Agenția pentru Protecția Sănătății din Regatul Unit, Comitetul pentru Prevenirea Malariei în rândul Călătorilor din Regatul Unit

Boli infecțioase | Malarie | Ghiduri de tratament www.hpa.org.uk/infections/topics _az/malaria/Treat_guidelines.htm

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din SUA

Tratamentul malariei (Ghid pentru medici) www.cdc.gov/malaria/diagnosis_treatment/tx_clinicians.htm

Organizația Mondială a Sănătății, Programul Global de Combatere a Malariei

Programul Global de Combatere a Malariei | Diagnostic și Tratament | Tratament | Ghiduri de Tratament www.who.int/malaria/treatmentguidelines.html
(o analiză detaliată a tuturor aspectelor tratamentului malariei)

Babezioză

GRAVITATE POSIBILĂ

De obicei, produce o boală ușoară, dar la pacienții cu splenectomie poate fi fatală.

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Cum se contractează babesioza?*
2. *De ce a crescut incidența acestei infecții în Statele Unite?*
3. *Care este diferența dintre ciclul de viață al* Babesiei *și cel al* Plasmodiumului *și cum s-ar putea lega aceste diferențe de cele din manifestările clinice?*
4. *Ce alte infecții contractează frecvent pacienții cu babesioză în același timp și de ce?*
5. *Este acest protozoar sanguin tratat în același mod ca* Plasmodium *?*

Prevalența, epidemiologia și ciclul de viață

Se credea odată că babesioza este o boală exclusivă pentru animalele sălbatice și animalele de fermă. Cu toate acestea, în ultimii 30 de ani , s-a demonstrat că acest microorganism infectează ocazional oamenii. Au fost descrise peste 100 de cazuri de babesioză umană, multe dintre ele apărând în Massachusetts , pe insulele Nantucket și Martha 's Vineyard . Alte cazuri au fost descrise în New England.

PUNCTE CHEIE

Despre ciclul de viață al *Babesiei*

1. Forma mică de nimfă (2 mm în diametru) a *Ixodes scapularis* poartă *Babesia* de la șoarecele-cerb cu picioare albe la oameni.
2. În eritrocitele umane, trofozoitul inelar matur se înmulțește prin fisiune binară, formând tetrade caracteristice.
3. Multiplicarea este asincronă și, prin urmare, hemoliza nu este niciodată masivă.
4. Babesioza nu are o fază hepatică.

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia *Babesiei*

1. Endemic în zonele în care populația de șoareci cerbi este abundentă.
2. Necesită prezența șoarecelui-cerb alb, care adăpostește nimfele infecțioase ale *Ixodes scapularis.*
3. Infecțiile la om apar în perioada de hrănire a nimfei (mai-septembrie).

rra, New York, Maryland , Virginia, Georgia , W isconsin, Minnesota , Washington și California.

La fel ca malaria, *Babesia este un* protozoar sanguin . Are un ciclu de viață similar cu cel al Plasmodium *;* cu toate acestea, *Babesia* este transmisă de *Ixodes scapularis .* Interesant este că *Babesia* nu infectează căprioarele. Cu toate acestea, gazda intermediară, șoarecele-cerb cu picioare albe , se infectează ușor cu Babesia *microti , tulpina* principală . Statele Unite. În zonele endemice , procentul acestor rozătoare infectate cu *Babesia* poate ajunge la 60%. În timpul stadiilor larvare și nimfal, căpușa Ixodes scapularis trăiește *pe* șoarecele-cerb , unde se hrănește cu sânge. Nimfa poate părăsi șoarecele - cerb și se poate atașa de oameni. *Această* căpușă mică (2 mm în diametru) se hrănește apoi cu sânge și introduce sporozoitul Babesia . Sporozoiții intră în fluxul sanguin . Globule roșii umane. Trofozoitul matur cu inel peceti se înmulțește asexuat prin fisiune binară, formând tetrade caracteristice . Apoi degradează globulele roșii gazdă . Deoarece multiplicarea este asincronă , nu se *observă* hemoliză masivă . De asemenea , spre deosebire de Plasmodium , *Babesia* nu are un *stadiu* hepatic .

Creșterea incidenței babesiozei a fost atribuită declinului populațiilor de cerbi și creșterii aferente atât a populațiilor de cerbi, cât și a celor de Ixodes scapularis . *În plus ,* migrația către zonele suburbane din Statele Unite a adus oamenii mai aproape de populațiile de șoareci care adăpostesc nimfa infecțioasă *Ixodes scapularis .* Oamenii contractează infecția între mai și septembrie, când se hrănesc cu nimfe .

Prezentare clinică

CAZUL 12.2

O femeie albă în vârstă de 65 de ani s-a prezentat cu febră intermitentă de două luni, asociată cu mialgie intermitentă și oboseală. Se întorsese recent dintr-o vacanță de vară de două luni în Martha 's Vineyard, Massachusetts. A negat orice antecedente de mușcături de căpușă. Cu o lună înainte, fusese diagnosticată cu boala Lyme. Cu toate acestea, în ciuda tratamentului adecvat, febra nu s-a ameliorat.

Pe lângă o anemia ușoară, analizele de sânge de rutină au fost normale; cu toate acestea, coloraţia Giemsa a sângelui periferic a relevat ocazional globule roşii conţinând forme inelare, unele în tetrade. Tratamentul cu clindamicină şi chinină a dus la o rezoluţie rapidă a febrei.

Simptomele babesiozei sunt nespecifice , ceea ce face dificilă diagnosticarea clinică . Pacienții prezintă de obicei la 1 până la 3 săptămâni după expunere o afecțiune asemănătoare răcelii. Cele mai frecvente simptome sunt febra , frisoanele , mialgia, artralgia, oboseala și anorexia . Boala apare adesea în lunile de vară sub forma unei „ răceli de vară". În zonele endemice , medicii ar trebui să se intereseze despre camparea recentă în locații infestate cu molii , în special în zonele cu arbuști și iarbă înaltă . Pacienții adesea nu au antecedente de mușcături de molii, deoarece nu au observat nimfa atașată din cauza dimensiunilor mici ale acesteia (diametrul unui pistrui mic) . La gazda normală , boala poate provoca simptome minime și se poate rezolva spontan . Cu toate acestea, la pacienții vârstnici sau la cei care au suferit o splenectomie , infecția poate fi mai severă și persistentă . Au fost raportate cazuri de insuficiență respiratorie și hipotensiune arterială la adulți , iar în cazuri rare, pacienții au decedat. În Europa , cazurile afectează strict ...
La pacienții cu splenectomie , tabloul clinic a fost mai fulminant , legat de hemoliză severă și moarte.

Pacienții cu babesioză pot prezenta , de asemenea, simptome

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tabloul clinic al babesiozei

1. Se prezintă ca o „răceală de vară" la 1 până la 3 săptămâni după expunere.
2. zonele infestate cu căpușe .
3. Adesea nu există antecedente de mușcături de căpușe, deoarece nimfa de *Ixodes scapularis* este confundată cu un mic pistrui.
4. Cea mai severă boală apare la pacienții cu splenectomie și la persoanele în vârstă.
5. Pacienții cu babesioză pot avea și boala Lyme, deoarece *Ixodes scapularis* transmite ambele infecții. Ixodes *scapularis* este , de asemenea, vectorul pentru *Borrelia burgdorferi* , iar într-o serie de cazuri, 54% dintre pacienții cu babesioză aveau și anticorpi împotriva spirochetei Lyme , ceea ce sugerează că acești pacienți aveau infecții duble .

Diagnostic și tratament

Coloratia cu Giemsa a frotiurilor groase și subțiri de sânge periferic trebuie examinată sub un obiectiv de imersie în ulei. Singurele forme observate sunt inelare mici , frecvent grupate în tetrade (Figura 12.3) . Babesioza este frecvent confundată cu *P. falciparum* . *Tetrada* clasică nu se observă în infecția cu Plasmodium , iar gametocitele în formă *de banană observate* la P. falciparum *nu* se observă niciodată la *Babesia* . *Un* titru de anticorpi imunofluorescenți...

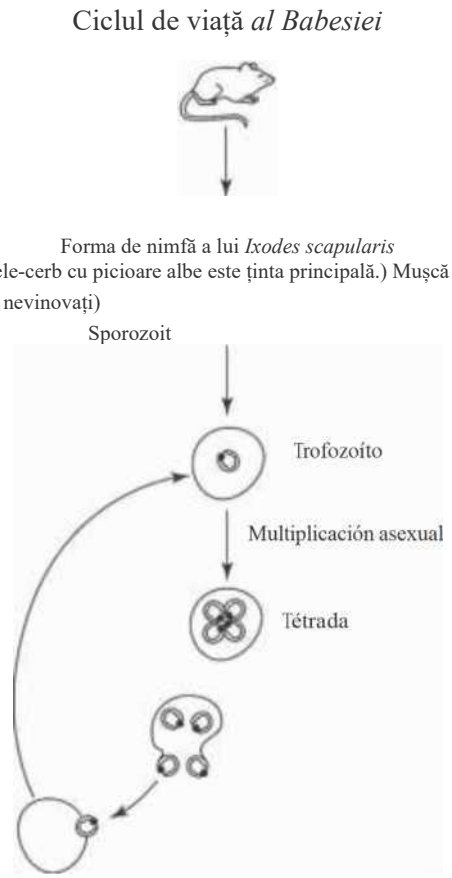


Figura 12.3. Ciclul de viață al *Babesiei.* Șoarecele-cerb cu picioare albe este principalul receptor al acestui agent patogen.

Un test indirect care măsoară anticorpii împotriva *B. microti* , principala formă care provoacă babesioza în Statele Unite, este disponibil prin intermediul CDC. Creșteri semnificative ale titrului de anticorpi apar la 3 până la 4 săptămâni după infecție .

Tratamentul trebuie inițiat la pacienții cu splenectomie și la alți pacienți cu boli grave . Schema terapeutică preferată este clindamicina combinată cu chinină administrată oral (vezi Tabelul 12.3). O altă schemă terapeutică la fel de eficientă este azitromicina și atovaquona. Această combinație este asociată cu mai puține reacții adverse decât combinația de clindamicină și chinină .

Clorochina, care este frecvent inițiată atunci când *Babesia* este confundată cu *P. falciparum* , *este* ineficientă. În mod similar , doxiciclina, pentamidina, primachina și pirimetamin-sulfadoxina sunt ineficiente .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul babesiozei

1. Colorația Giemsa a sângelui periferic rămâne cea mai bună metodă de diagnosticare.
2. Se observă doar forme de inele.
3. Aceștia sunt frecvent confundați cu *Plasmodium falci parum.*
4. Tetradele în formă de inel susțin puternic diagnosticul de babesioză.
5. Multe scheme terapeutice pentru malarie, inclusiv clorochina și primachina, nu sunt eficiente în babesioză.

Tabelul 12.3. Dozajul terapiei antiparazitare

Parazit	Terapie preferată [1] [1]	Terapie opțională [1] 1
	Babesia	
	Clindamicină intravenoasă 1,2 g/12 ore sau 10 zile și azitromicină	atovaquonă 750 mg la fiecare 12 ore timp de 7 până la
	Clindamicină 600 mg la fiecare 8 ore timp de 7 până la 10 zile, zile	600 mg zilnic timp de 7 până la 10
	și chinină 650 mg la fiecare 8 ore timp de 7 până la 10 zile	
	Le shmania	
viscerală	3 mg/kg zilnic, administrată intravenos sau intramuscular, cu stibogluconat de sodiu 20	
	Zilele 1 până la 5, 14, 21	pg/kg zilnic timp de 28 de zile
cutanat	, intravenos sau intramuscular, administrat zilnic intracutanat de stibogluconat de sodiu timp de 21 de zile	
	20 mg/kg zilnic de tratament	amfotericină B pentru leziuni care nu răspund la
	Trypanosoma cruzi (*boala Chagas)*	
	Nifurtimox 8 până la 10 mg/kg zilnic, divizat la fiecare 6 ore sau Benznidazol 5 mg/kg zilnic timp de 60 de zile	
	90 până la 120 de zile	
	Trichuris (trichuris)	
	Mebendazol 100 mg la fiecare 12 ore timp de 3 zile sau sau	Ivermectină 200 mcg/kg zilnic timp de 3 zile
	Albendazol 400 mg la fiecare 24 de ore timp de 3 zile zile	Nitazoxanidă 500 mg la fiecare 12 ore timp de 3
	Ascaris	
	Mebendazol 100 mg la fiecare 12 ore timp de 3 zile. fiecare 12 ore pentru	Pamoat de pirantel 11 mg/kg (maxim 1 g) la
		3 zile sau albendazol 400 mg o dată sau nitazoxanidă 500 mg la fiecare 12 ore timp de 3 zile
	Enterobius (oxiuri)	
	Mebendazol 100 mg o dată sau	
	Albendazol 400 mg o dată sau	
	Pamoat de pirantel 11 mg/kg (maxim 1 g) o dată	
	Repetați tratamentul ales după 2 săptămâni	

Strongyloides

Ivermectină 200 mg/kg zilnic timp de 2 zile. Albendazol 400 mg la fiecare 24 de ore timp de 3 zile.
Pentru boala diseminată, continuați timp de 7 zile.
(mai mult dacă aveți deficiențe imunitare)

(Continuare)

Tabelul 12.3. *(Continuare)*

Terapie preferată	pentru paraziți	Terapie opțională
	Anchilostom	
	Albendazol 400 mg o dată, sau mebendazol 100 mg la fiecare 12 ore timp de 3 zile, sau pamoat de pirantel 11 mg/kg (maxim 1 g) timp de 3 zile	
	Trichinella	
	Steroizi pentru simptome severe, plus mebendazol - până la 14 zile Dazol 200 până la 400 mg la fiecare 8 ore timp de 3 zile, apoi 400 până la 500 mg la fiecare 8 ore timp de 10 zile	Albendazol 400 mg la fiecare 12 ore timp de 8
	Echinococcus granulosus *(chist hidatic)*	
	Aspirație sau excizie chirurgicală, plus albendazol perioperator	(Albendazol 400 mg la fiecare 12 ore timp de 1 până la 6 luni)
	Echinococcus multilocularis	
	Excizie chirurgicală sau aspirație	
	T aenia solium *(cisticercoză)*	
	Albendazol 400 mg la fiecare 12 ore timp de 8 până la 30 de zile, repetat. Steroizi concomitenți pentru boala sistemul nervos central	Praziquantel 50 până la 100 mg/kg zilnic, divizat la fiecare 8 ore, pentru 30 de zile , dacă este necesar chirurgicală
	Schistosoame *(schistosom)*	
cu S. mansom	40 mg/kg divizat la fiecare 12 ore timp de 1 zi	Oxamnicină 15 mg/kg o dată (30 mg/kg o dată pentru în Africa de Est; 30 mg/kg la fiecare 24 de ore timp de 2 zile pentru Egipt
S. haematobium	Praziquantelal (ca și în cazul *S. mansoni*	și Africa de Sud)
S. japonicum și *S. mekongi*	Praziquantel 60 mg/kg divizat la fiecare 8 ore timp de 1 zi	
	Clonorchis sinensis	
	Praziquantel 75 mg/kg divizat la fiecare 8 ore timp de 1 zi	
	Fasciola hepatica	
	Triclabendazol 10 mg/kg o dată	
	Paragonimus westermani	
	Praziquantel 75 mg/kg zilnic, divizat la fiecare 8 ore, sau timp de 10 până la 15 doze 2 zile	Bithionol 30 până la 50 g/kg în zile alternative,
	Wuchereria bancrofti *și* Brugia malayi	
	Dietilcarbamazină 6 mg/kg o dată, săptămâni înainte de	Doxiciclină 100 mg la fiecare 12 ore timp de 3 Dietilcarbamazina poate reduce reacțiile febrile și ucide viermii adulți.

Onchocerca volvulus

Ivermectină 150 mg/kg o dată
Repetați la fiecare 6 până la 12 luni

Loa loa

Dietilcarbamazină 6 mg/kg o dată

„ Toate terapiile sunt orale, cu excepția cazului în care este indicat altfel.”

■ PROTOZOARE TISULARE

LEISHMANIOZĂ

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Cum se contractează leishmanioza și unde se găsește cel mai frecvent această boală?*
2. *Ce formă de imunitate este cea mai importantă pentru protejarea împotriva* Leishmaniei *și pacienții cu HIV sau cu un transplant de organe prezintă un risc mai mare de a dezvolta leishmanioză?*
3. *Care este tabloul clinic obișnuit al pacienților cu leishmanioză viscerală și ce boli pot semăna cu această infecție?*
4. *Unde se localizează de obicei leziunile cutanate de leishmanioză și de ce?*
5. *Care este terapia aprobată de* Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA pentru *leishmanioza viscerală ?*

Prevalența, epidemiologia și ciclul de viață

Leishmania a provocat epidemii grave în estul Indiei , Bangladesh și Africa de Est . Epidemii urbane au fost raportate în orașele din nord-estul Braziliei . Un număr mic de militari americani au contractat leishmanioză în timpul Războiului din Golful Persic din 1991 și, mai recent, în Afganistan . Au fost raportate cazuri - ocazionale la populațiile indigene din Statele Unite, dar aproape toate cazurile din SUA sunt rezultatul călătoriilor într-o țară tropicală. Leishmaniaza a apărut ca o infecție oportunistă la pacienții cu HIV sau la cei cu transplant de organe .

Parazitul Leishmania este transmis de muștele de nisip . Aceste muște se reproduc în crăpăturile pereților caselor, în gunoi și în vizuinile rozătoarelor. Deoarece nu sunt bune zburătoare, muștele de nisip *stau* aproape de nivelul solului , în apropierea locurilor lor de reproducere , rezultând în focare de insecte infecțioase. Oamenii și alte animale infectate

1. Se găsește în zonele tropicale unde musculița de nisip este comună; mai puțin frecventă în Statele Unite . Se găsește în America de Sud, India, Bangladesh, Orientul Mijlociu și Africa de Est.
2. Promastigotul flagelat introdus de musculița de nisip este ingerat de macrofage.
3. În macrofag, *Leishmania* se dezvoltă într-un amastigot neflagelat care trăiește fericit în interiorul fagolizozomului macrofagului.
4. Acest parazit intracelular este controlat prin activarea - răspunsului imun Th1 mediat celular, care crește nivelurile de interferon.
5. Leishmaniaza poate fi o infecție oportunistă la pacienții cu HIV sau la cei cu transplant de organe.

GRAVITATE POSIBILĂ

Leishmanioza viscerală este o boală cronică ce poate provoca morbiditate severă și deces la gazdele slăbite sau imunocompromise.

PUNCTE CHEIE

***Despre* epidemiologia**

și ciclul de viață al *Leishmaniei*

Paraziții infectați cu *Leishmania* servesc drept receptori. Țânțarul mușcă gazda infectată și ingeră sânge care conține forma neflagelată numită amastigot. În tractul digestiv al insectei, amastigotul se dezvoltă într-un promastigot flagelat, în formă de fus. Când țânțarul infectat ingeră sânge de la un om neinfectat, acesta devine promastigot și intră în fluxul sanguin al gazdei . Promastigotul se leagă apoi de receptorii complementului.
în macrofage și este ingerat. În cadrul fagolizozomului , promastigotul se diferențiază într-un amastigot. Amastigotul este rezistent la deteriorarea lizozimului și depinde de pH-ul scăzut al fagolizozomului pentru absorbția nutrienților .
Parazitul se înmulțește prin diviziune simplă și , în timp, este eliberat pentru a infecta alte celule .

Imunitatea mediată celular joacă un rol important ÎN controlul leishmaniozei. Interferonul γ activează macrofagele pentru a ucide amastigotul prin inducerea producției de oxid nitric . Rezoluția infecției cu Leishmania este legată de exprimarea celulelor CD4 + Th1 , care secretă interleukina - 2 . *Progresia* infecției este legată de expansiunea indusă de Leishmania a celulelor CD4 + Th2 , care produc interleukină - 4 , o citokină ce inhibă producția de celule Th1 și activează producția de interferon γ .

Prezentare clinică

Există trei forme de leishmanioză: viscerală, cutanată și mucoasă . O singură specie poate produce mai multe sindroame , iar fiecare sindrom este produs de mai multe specii diferite.

LEISHMANIOZA VISCERALĂ (KALA - AZAR)

În diferite zone ale lumii, anumite specii *de Leishmania* tind să fie mai frecvent asociate cu forma viscerală a bolii: *L. donovani* (în India), *L. infantum* (Orientul Mijlociu), *L. chagasi* (America

Latină) și L. amazoneni (Brazilia). După inocularea promastigotelor în piele, se poate observa o mică papulă. Ulterior , amastigotele de Leishmania *invadează în tăcere* macrofagele din întregul sistem reticuloendotelial . În general, durează 3 până la *8* luni înainte ca încărcătura microbiană să crească până la un nivel care produce simptome .

Debutul simptomelor poate fi gradual sau brusc . În cazurile subacute, pacientul prezintă o mărire lentă, dar progresivă, a abdomenului ca urmare a hepatosplenomegaliei. Există o creștere a dimensiunii abdominale însoțită de febră intermitentă, slăbiciune , pierderea poftei de mâncare și pierdere în greutate . Această manifestare poate fi confundată cu limfomul, mononucleoza infecțioasă, bruceloza, malaria cronică și schistosomioza hepatosplenică. În cazurile acute, debutul brusc al febrei și frisoanelor seamănă cu malaria sau cu o infecție bacteriană acută . La examenul fizic , splina poate fi masiv mărită , dură și nedolorită. Este prezentă și hepatomegalia . Pielea tinde să fie uscată și subțire, iar la persoanele cu pielea palidă, capătă o culoare cenușie . Această caracteristică este motivul pentru care are denumirea hindi kala -azar, care înseamnă „febră neagră". În testele de laborator , anemia, leucopenia și hipergamaglobulinemia sunt frecvente.

Diagnosticul se pune atunci când o biopsie a țesutului limfatic sau a măduvei spinării arată amastigote la colorația Wright sau Giemsa . Testele imunosorbente legate de enzime (ELISA) arată de obicei titruri ridicate de anticorpi anti-Leishmania. Cu toate acestea, acest test prezintă frecvent reacții încrucișate cu anticorpii la alți agenți patogeni . Pacienții cu infecție cu HIV adesea nu dezvoltă titruri de anticorpi. Splenomegalia poate să nu fie prezentă la acești pacienți, iar infecția se poate răspândi la plămâni, pleură, tract gastrointestinal sau măduva spinării (producând anemie aplastică) . La pacienții cu HIV, amastigotele pot fi identificate în macrofage din lavajul bronhoalveolar, revărsat pleural , aspirația măduvei spinării sau chiar prin probe din stratul leucocitar-trombocitar din sângele periferic .

LEISHMANIOZĂ CUTANATĂ

cutanată este răspândită și reprezintă o problemă deosebită pentru fermierii, coloniștii și turiștii din Orientul Mijlociu, America Centrală și de Sud . Speciile cel mai frecvent asociate cu bolile cutanate sunt *L. major* și *L. tropica* (găsite în Orientul Mijlociu , India, Pakistan și Asia) și *L. mexicana. L. braziliensis , L. amazonensis și L. panamensis (în* America Centrală și de Sud) sunt, de asemenea, comune. L. *mexicana a* fost raportată în Texas.

PUNCTE CHEIE

Despre leishmanioza viscerală

1. Perioada de incubație este de 3 până la 8 luni.
2. Prezentarea subacută este caracterizată prin inflamație abdominală crescută (datorată splenomegaliei și hepatomegaliei masive), febră intermitentă și pierdere în greutate, care poate fi confundată cu limfom sau mononucleoză infecțioasă.
3. Debutul acut se prezintă cu o febră mare persistentă , care seamănă cu bacteriemia sau malaria.
4. Anemia, leucopenia și hipergamaglobulinemia sunt frecvente.
5. Diagnosticul se pune prin intermediul unei biopsii și a unei colorații Giemsa care evidențiază amastigote.
6. Pacienții cu HIV pot avea boală diseminată fără splenomegalie.

După o înțepătură de țânțar, leziunile cutanate semnificative se dezvoltă, în general, în două săptămâni până la câteva luni. Leziunile se dezvoltă de obicei în zonele expuse . Acestea rezultă din multiplicarea amastigotelor în celulele mononucleare din piele, declanșând o reacție inflamatorie granulomatoasă . Se poate observa o singură leziune sau leziuni multiple cu morfologie variată . Leziunile pot fi crustoase și uscate, umede și exudative . Se pot dezvolta ulcere circulare cu margini ridicate, bine definite, care pot crește progresiv în dimensiune, dobândind un aspect „inel " .
„formă de pizza" ca urmare a culorii cărnii crude a bazei ulcerului combinată cu exudatul galben. Leziunile se pot infecta secundar cu stafilococi și streptococi .

Diagnosticul se pune prin intermediul unei biopsii cu margini ridicate a leziunii cutanate unde sunt abundente macrofagele *infectate* cu Leishmania . Amastigotele se observă în colorația Giemsa .

LEISHMANIOZA MUCOASEI

Leishmanioza mucoaselor este o manifestare mai puțin frecventă .
comună , cauzată în principal de L. braziliensis . *Doar* 2 până la 3% dintre pacienții cu leziuni cutanate dezvoltă această complicație . Microorganismele invadează celulele
Celule mononucleare din mucoasă. Nasul este cel mai frecvent afectat , rezultând o ventilație deficitară , secreții , durere sau epistaxis. Ulterior , septul nazal este distrus și nasul se prăbușește. A fost raportată și implicarea mucoasei genitale și a traheei . Diagnosticul se pune prin biopsie .

PUNCTE CHEIE

Despre leishmanioza cutanată și mucoasă

1. O problemă pentru fermieri, coloniști, trupe și turiști; perioada de incubație este de 2 săptămâni până la 2 luni.
2. Se găsește în întreaga lume; au fost raportate cazuri în Texas.
3. Leziunile apar în principal în zonele expuse.
4. Indiferent dacă au un aspect uscat sau umed, ulcerele au margini ridicate și bine definite; leziunile „în formă de pizza" sunt frecvente.
5. Bolile mucoasei sunt mai puțin frecvente, afectând de obicei nasul.
6. Diagnosticul se pune prin biopsie, întotdeauna de la marginea leziunilor cutanate.

Tratament

Singurul medicament aprobat în Statele Unite pentru tratamentul leishmaniozei este amfotericina B liposomală . Pentru leishmanioza viscerală la pacienții imunocompromiși, se administrează 3 mg/kg zilnic în zilele 1 până la 5, 14 și 21. Aceasta poate fi repetată dacă parazitul persistă . La gazdele imunocompetente , regimul recomandat este de 4 mg/kg de amfotericină B zilnic, administrată în zilele 1 până la 5, 10, 17, 24, 31 și 38. Recăderile sunt frecvente la gazdele infectate cu HIV .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul leishmaniozei

1. Boala viscerală:
   a) Amfotericina B liposomală este singura terapie aprobată.
   b) Miltefosina pare promițătoare, dar nu fusese aprobată în Statele Unite la momentul scrierii acestei cărți.
2. Cutanat:
   a) Se poate vindeca spontan.
   b) Termoterapia este sigură și eficientă.
   c) În cazurile de afectare a mucoasei, infecție într-un loc sensibil cosmetic sau unul care nu se vindecă, se recomandă fluconazol sau antimoniu pentavalent.
   d) Miltefosina este eficientă împotriva unor specii de *Leishmania,* dar nu și împotriva altora.

În afara Statelor Unite, antimoniul pentavalent este încă utilizat; cu toate acestea, acest tratament este asociat cu numeroase efecte secundare, inclusiv dureri abdominale , anorexie, greață și vărsături și mialgie . Nivelurile de amilază și lipază sunt adesea crescute. Miltefosina, un analog de fosfocolină, are activitate antileishmanială in vitro *și in* vivo *și acționează* prin interferarea cu căile *de* semnalizare celulară parazitară și cu sinteza membranei . Acest agent a fost utilizat cu succes pentru a trata leishmanioza viscerală indiană .

Tratamentul leishmaniozei depinde de localizarea infecției . Leziunile se pot vindeca spontan și , prin urmare , dacă nu există afectare a mucoasei și dacă leziunile sunt situate în zone fără probleme cosmetice , se poate administra monitorizare fără terapie, cu tratament topic utilizând puromicină 15% și clorură de metilbenzetoniu 12 % . Termoterapia (încălzirea zonei afectate cu unde de radiofrecvență la 50°C timp de 30 de secunde) s-a dovedit eficientă într-un procent ridicat de cazuri, iar această abordare se compară favorabil cu 21 de zile de administrare intralezională de antimoniu pentavalent . Pacienții cu afectare a mucoasei, leziuni progresive sau leziuni în zone sensibile cosmetic necesită tratament cu antimoniu pentavalent intravenos sau intramuscular (20 mg/kg zilnic timp de 20 de zile , disponibil prin intermediul CDC) . Fluconazolul (500 mg de două ori pe zi timp de 6 săptămâni) a fost asociat cu rate de răspuns modeste . Miltefosina s-a dovedit eficientă împotriva unor forme de leishmanioză cutanată , dar alte specii sunt refractare.

TRYPANOSOMA CRUZI

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care insectă este responsabilă pentru transmiterea acestei boli și este această boală transmisă frecvent turiștilor? De ce sau de ce nu?*
2. *Cum transmit aceste insecte boala oamenilor?*
3. *Care organe sunt cel mai frecvent afectate de boala Chagas cronică?*

GRAVITATE POSIBILĂ

O afecțiune cronică care poate duce la cardiomiopatie fatală.

Prevalența, epidemiologia și ciclul de viață

Boala Chagas, cauzată de T. *cruzi* , este răspândită în America Centrală și de Sud . Între 16 și 18 milioane de oameni din întreaga lume sunt infectați cu *T. cruzi* , iar aproape 0,5 milioane mor anual din cauza bolii Chagas . Prin îmbunătățirea locuințelor sub standarde , incidența acestei boli în rândul tinerilor scade .

Parazitul este transmis prin insecte sărutătoare care sug sânge de la gazdă . Această insectă poartă tripomastigote în viscerele sale . În același timp în care își mușcă gazda , defecează și , depunând tripomastigote pe piele. Gazda umană își scarpină apoi mușcătura , ceea ce...

Provoacă mâncărime , introducând parazitul în rană și apoi în fluxul sanguin . Membranele mucoase, conjunctiva și crăpăturile pielii sunt locuri comune de intrare. Odată ajunși în fluxul sanguin, tripomastigotele intră în celulele gazdă și se diferențiază în amastigote, care se înmulțesc, umplând citoplasma celulară. Apoi se diferențiază din nou în tripomastigote, iar celula se rupe, răspândind parazitul în celulele adiacente și în fluxul sanguin . Parazitemia asimptomatică este frecventă . În zonele endemice , parazitul poate fi transmis prin transfuzii de sânge . Deoarece plosnițele sărutătoare trăiesc în crăpăturile și fisurile caselor primitive , această infecție apare aproape exclusiv în rândul persoanelor sărace din zonele rurale . Această boală se transmite cel mai frecvent în rândul copiilor mici . Dacă un membru al familiei prezintă o boală acută, atunci toți membrii pediatrici ai familiei trebuie examinați pentru o posibilă infecție asimptomatică .

Boala Chagas nu a fost raportată la turiști, deoarece este puțin probabil ca aceștia să fie expuși la crăpăturile din locuințele tradiționale. Măsurile de control al vectorilor și programele educaționale au contribuit la reducerea incidenței bolii. Umplerea cuiburilor cu insecticid s-a dovedit a fi o măsură de control ieftină și eficientă.

Prezentare clinică

Boala Chagas acută produce adesea simptome minime . La aproximativ o săptămână după ce parazitul pătrunde în piele, se dezvoltă o zonă localizată de inflamație numită chagom, frecvent asociată cu inflamația locală a ganglionilor limfatici . Pătrunderea parazitului prin conjunctivă produce edem periorbital (semnul Romaña) . La scurt timp după apariția edemului local, se dezvoltă febră , stare generală de rău, anorexie și edeme ale feței și picioarelor . Ocazional , se pot dezvolta miocardită sau encefalită.

La ani sau decenii după infecția primară , 10 până la 30% dintre indivizi continuă să dezvolte boala Chagas cronică . Inima este principalul organ afectat . Cardiomiopatia severă duce la tromboembolism, insuficiență cardiacă congestivă și aritmii care pun viața în pericol. Afectarea esofagiană poate produce megaesofag asociat cu disfagie, regurgitare și pneumonie de aspirație . Megacolonul chagasic este o altă manifestare a bolii cronice , provocând constipație și obstrucție intestinală, care pot duce la perforație și sepsis bacterian . La gazdele imunocompromise, cum ar fi pacienții cu transplant de organe și pacienții cu SIDA, *T. cruzi* se poate reactiva, prezentându-se ca boala Chagas cronică . Spre deosebire de gazdele normale , pacienții imunocompromiși prezintă, de asemenea, riscul de a dezvolta abcese cerebrale cauzate *de T. cruzi* .

Diagnostic

sângelui colorat cu Giemsa sau a frotiurilor de tip buffy coat. Tripomastigotele (a căror lungime este aproape dublul diametrului unei globule roșii) pot fi_____

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul bolii Chagas

1. Boala acută este diagnosticată prin colorarea cu Giemsa a unui frotiu de sânge periferic.
2. Boala cronică poate fi diagnosticată prin intermediul unui

PUNTOS CLAVE

Sobre el ciclo de vida de *Trypanosoma cruzi*

1. La transmiten las chinches besuconas, que portan el tripomastigote en sus heces.
2. El huésped permite que el parásito entre en el flujo sanguíneo al rascarse o frotar las heces infectadas del insecto hacia la piel.
3. Las chinches besuconas viven en las grietas de viviendas con condiciones inferiores a las normales.
4. La enfermedad afecta sobre todo a las personas rurales pobres, no a los turistas.

PUNTOS CLAVE

Sobre la presentación clínica de la enfermedad de Chagas

1. La enfermedad aguda se relaciona con áreas localizadas de inflamación llamadas chagomas.
2. La enfermedad crónica se desarrolla en 10 a 30% de los casos décadas después de la infección inicial.
3. La enfermedad crónica afecta
   a) al corazón, provocando una cardiomiopatía relacionada con insuficiencia cardíaca congestiva, émbolos y arritmias y
   b) el tracto gastrointestinal, provocando megaesófago y megacolon.

test imunosorbent legat de enzime care detectează anticorpul imunoglobulină G pentru *Trypanosoma cruzi.*

3. Bolile acute și cronice trebuie tratate cu nifurtimox sau benznidazol.
4. Tratamentul reduce mortalitatea și progresia bolii cronice.

1. Se transmite prin intermediul muscii țețe care suge sânge.
2. Supraviețuiește în fluxul sanguin prin modificări continue ale antigenelor din stratul său exterior.
3. Unele forme produc limfadenită și febră.

În bolile cronice , diagnosticul se pune prin detectarea - anticorpilor imunoglobulinei G (IgG) . Sunt disponibile mai multe teste serologice sensibile , dar rezultatele fals pozitive sunt frecvente . În Statele Unite , două teste ELISA au fost aprobate de Administrația pentru Alimente și Medicamente din SUA . *Recent* , s-a demonstrat că un test ELISA are o sensibilitate și specificitate ridicate și este util pentru monitorizarea aportului de sânge. Metoda reacției în lanț a polimerazei (PCR) a dat rezultate promițătoare, dar *nu* este încă disponibilă comercial.

Tratament

T. cruzi nu este sensibil la aproape toate medicamentele antiparazitare (vezi tabelul 12.3). Nifurtimoxul vindecă aproape 10% din cazurile acute. Acest medicament produce efecte secundare gastrointestinale și neurologice la mulți pacienți. Benznidazolul are o rată de vindecare similară . Neuropatia periferică , granulocitopenia și erupțiile cutanate sunt cele mai frecvente efecte secundare ale acestui agent. Tratamentul cu acești doi agenți nu este recomandat pentru boala Chagas cronică . Studii recente au arătat că tratamentul încetinește progresia bolilor de inimă .

COMPLEXUL *TRIPANOSOMA* BRUCEI

PUNCTE CHEIE

Despre *Trypanosoma* brucei

*Termenul de complex *Trypanosoma brucei** se referă la numeroase subspecii de **Trypanosoma** care sunt răspândite de musca țețe, care suge sânge. Spre deosebire de * *T. cruzi* * , care se află în interiorul celulelor , tripomastigotele **T. brucei* * se înmulțesc în fluxul sanguin , evitând sistemul imunitar umoral pe termen nelimitat prin schimbarea antigenelor de suprafață la fiecare 5 zile . Această boală este limitată la Africa . Nu mai mult de un caz este importat în Statele Unite în fiecare an . După mușcătura inițială , infecția progresează lent , cu simptome sistemice de febră și inflamație în chisturile limfatice care se dezvoltă în timp .

Observată la câteva săptămâni sau luni mai târziu . În forma vest-africană , manifestările neurologice nu se dezvoltă decât la luni sau ani după simptomele inițiale . În tripanosomiaza est-africană , afecțiunile sistemice pot apărea la zile după mușcătura de insectă, iar afecțiunile SNC se pot apărea în câteva săptămâni. Simptomele includ somnolență, ceea ce explică denumirea de „ boală a somnului ” și mișcări .

Mișcările coreiforme, tremorul și ataxia asemănătoare bolii Parkinson sunt frecvente. Coma și moartea apar frecvent .

Diagnosticul se pune prin observarea tripomastigotelor în frotiuri groase și subțiri de sânge periferic , colorate cu Gram . Tripomastigotele pot fi găsite și în lichidul cefalorahidian .

Tratamentul pentru *T. brucei* este complex și depinde de specia parazitului , de afectarea sistemului nervos central și de toleranța pacientului la efectele secundare ale schemei de tratament . Printre medicamentele potențiale se numără eflurnitină; suramin singură sau în combinație cu triparsamidă

■ HELMINȚI INTESTINALI

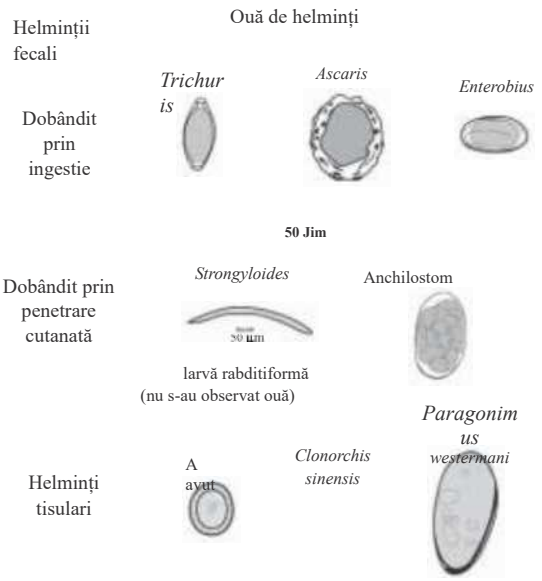
GRAVITATE POSIBILĂ

În câteva săptămâni sau luni, această boală poate evolua spre comă, după care urmează **moartea** .

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care sunt cele două căi prin care helminții intestinali pătrund în gazda umană?*

2. *Cum diferă ciclul de viață al* Ascaris *de cel al* Trichuris *și cum se manifestă această diferență clinic?*
3. *Cum reușește* Strongyloides să persiste *în gazda umană timp de trei până la patru decenii?*
4. *sindromul de hiperinfecție* cu Strongyloides *și de ce?*
5. *Ce helminți cauzează cel mai frecvent anemie feriprivă și de ce?*



GRAVITATE POSIBILĂ

Infecțiile sunt frecvent asimptomatice. La gazdele imunocompromise, Strongyloides *poate evolua spre un sindrom de hiperinfecție fatală.*

Helminții includ viermi rotunzi (nematode), trematode și tenii (cestode). Acești paraziți sunt mari, cu o lungime cuprinsă între 1 cm și 10 m, și trăiesc frecvent în tractul gastrointestinal uman fără a produce simptome . Pacienții solicită asistență medicală doar atunci când infecția este severă sau viermele migrează către un loc extraintestinal . Transmiterea de la om la om rezultă în aproape toate cazurile prin contactul cu deșeurile umane. Diagnosticul se pune de obicei prin examinarea probelor de scaun pentru ouă, larve și viermi adulți (Figura 12.4).

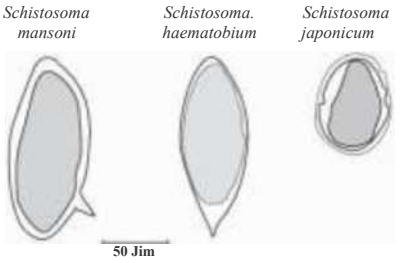


Figura 12.4. Helmintos fecales. Todos los huevecillos están dibujados a escala. En *Strongyloides,* sólo suele observarse la larva rabditiforme.

NEMATODE INTESTINALE (ASCARDIS)

Nematodele pot fi clasificate în două grupe: cele care pătrund în gazdă prin ingerarea ouălor *(Trichuris , Ascaris și Enterobius) și* cele care produc larve care penetrează pielea gazdei lor (*Strongyloides și anchilostom)* . Ciclurile de viață ale ascaridelor pot fi , de asemenea, *clasificate* în două grupe. Un grup, *Trichuris și Enterobius ,* se atașează și crește în intestin la scurt timp după ce sunt ingerate. Al doilea grup, *Ascaris , Strongyloides și* anchilostom, pătrund mai întâi în sistemul venos, intră în plămâni și migrează din bronhii în trahee , unde sunt înghițite. Apoi se stabilesc în tractul gastrointestinal (Figura 12.5). Aceste diferențe în ciclul de viață sunt responsabile pentru unele dintre caracteristicile clinice unice ale multiplelor specii de nematode .

Nematode dobândite prin ingestie

T RICHURIS TRICHIURA (TRICUCI)

Trichuris trichiura este unul dintre cei mai răspândiți helminți . Se estimează că peste 2 milioane de oameni sunt infectați în Statele Unite. Acest parazit se găsește cel mai frecvent în zonele rurale din sud-estul Statelor Unite, în special în Puerto Rico, unde umiditatea și temperatura favorizează maturarea ouălor. La nivel mondial , acest vierme provoacă infecții, în special în comunitățile rurale sărace, cu condiții insalubre. Oamenii sunt gazda principală, iar infecția rezultă din ingerarea de ouă care conțin embrioni.

condiții optime de umbră și umiditate, ouăle excretate prin fecale se dezvoltă embrionar în 2 până la 4 săptămâni. Apoi, când sunt ingerate de oameni, larvele eclozează și pătrund în vilozitățile intestinale ale intestinului subțire. În 3 până la 10 zile , migrează spre cecum și în una până la 3 luni se dezvoltă în adulți depunători de ouă.

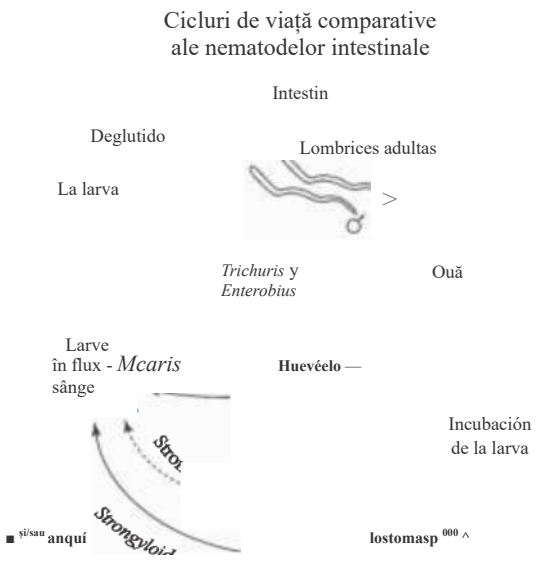


Figura 12.5. Cicluri de viață comparative ale nematodelor intestinale. (Adaptat după Schaechter M, Engleberg NC, Eisenstein BI, Medoff G, editori. *Mechanism of Microbial Disease* . Ediția a 3-a . Baltimore, MD: Lippincott Williams și Wilkins; 1999.)

infecțiile cu *Trichuris trichiura* sunt asimptomatice . Infecțiile severe pot duce la deficit de fier și dureri și sensibilitate abdominală. Diareea cu sânge, retardul de creștere și dezlipirea de rect sunt potențiale complicații ale infecțiilor severe .

Diagnosticul se pune prin intermediul unui frotiu fecal. Oul are o formă clasică de lămâie cu un capăt asemănător unui dop (Figura 12.4). Mebendazolul este un tratament foarte eficient și rareori este asociat cu efecte secundare. Albendazolul este , de asemenea, recomandat ca terapie de primă linie ; ivermectina sau nitazoxanida sunt alternative eficiente (vezi Tabelul 12.3).

O SCARĂ

Ascarisul este cea mai frecventă infecție cu helminți la om , estimându-se că infectează peste un miliard de oameni din întreaga lume. În Statele Unite, infecțiile sunt cele mai răspândite în sud-estul Statelor Unite, unde condițiile climatice favorizează fertilizarea ovulelor .

La fel ca Trichuris , *Ascaris este* un parazit al oamenilor. Infecția se contractă prin ingerarea de materiale contaminate cu fecale umane. În condiții *adecvate* de temperatură și umiditate, ouăle se dezvoltă în embrioni infecțioși în 5 până la 10 zile . După ingerare, paraziții se incubează în intestinul subțire. Embrionii penetrează peretele intestinal și intră în fluxul sanguin venos . La ajungerea în capilarele plămânilor , pătrund în alveole și se târăsc prin bronhii și trahee , unde sunt înghițiți și reintră în tractul gastrointestinal, unde se maturizează pe o perioadă de 2 luni. Fiecare femelă matură fertilizată poate produce 200.000 de ouă pe zi .

Ca și în cazul altor infecții cu nematode, majoritatea pacienților cu *Ascaris* sunt asimptomatici . Cu toate acestea , pacienții cu o cantitate mare de viermi intestinali pot prezenta obstrucție a intestinului subțire, însoțită de vărsături și dureri abdominale . Pacienții pot vomita viermi în timpul acestor atacuri sau îi pot elimina în scaun. Infecțiile severe pot fi , de asemenea, asociate cu malabsorbție , steatoree și pierdere în greutate . Un singur vierme *Ascaris* poate migra în arborele biliar și poate obstrucționa canalul biliar comun , precipitând simptome de colecistită.

, inclusiv dureri abdominale epigastrice , greață și vărsături. Pe măsură ce viermii migrează spre plămâni, unii pacienți prezintă simptome respiratorii și dezvoltă pneumonie vizibilă pe radiografiile toracice , însoțită de eozinofilie periferică (uneori numită sindrom Loeffler). Ocazional , viermii migrează către alte locuri din organism, producând simptome locale .

Deoarece un număr mare de ouă sunt excretate zilnic , această infecție este ușor de diagnosticat printr-un frotiu fecal (Figura 12.4). Infecția cu Ascaris este vindecată eficient cu mebendazol. Tratamentele alternative includ pamoatul *de pirantel* , albendazolul și nitazoxanida (Tabelul 12.3). Îmbunătățirea salubrității este foarte importantă pentru controlul acestei infecții . S-a demonstrat că spălarea mâinilor și fierberea apei previn reinfectarea . Alternativ , toți copiii de vârstă școlară din zonele endemice pot fi tratați de două sau trei ori pe an pentru a reduce încărcătura de viermi.

ENTEROBIUS (OXIURI)

Oxiurii sunt o infecție întâlnită în țările din zona de temperatură. Această infecție este foarte frecventă la copiii de toate vârstele.

În Statele Unite, se estimează că între 20 și 40 de milioane de oameni sunt infectați . Ouăle acestui parazit sunt rezistente la secetă și, prin urmare, pot contamina lenjeria de pat și praful. Drept urmare, infecția la un copil mic poate duce la infestarea întregii familii. După ingerare , ouăle eclozează în duoden și jejun, iar larvele se maturizează în cecum și intestin gros. Noaptea, femelele fertilizate migrează în zona perianală , unde își depun ouăle și provoacă mâncărimi localizate . Când această zonă este scărpinată , ouăle rămân prinse sub unghii și sunt apoi ingerate de gazdă , rezultând autoinfecția .

por lombrices más común en lo los grupos socieconómicos

Principala manifestare clinică este mâncărimea nocturnă în zona perianală, care interferează frecvent cu somnul . Acest parazit produce rareori alte simptome . Deoarece *Enterobius* migrează rareori prin țesut, această infecție nu este asociată cu eozinofilie periferică . Diagnosticul se pune cu ajutorul unei benzi adezive.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește nematodele dobândite prin ingestie

1. Acestea tind să provoace simptome minime și nu pun viața în pericol.

2. Acestea se contractează prin contactul cu materiile fecale.
3. *Trichuris trichiura* poate provoca anemie feriprivă; aceasta excretă ouă în formă de lămâie.
4. *Ascarisul* trece prin plămân și, inițial, poate provoca - simptome respiratorii; poate provoca, de asemenea, obstrucție biliară; elimină ouă rotunde, cu pereți groși.
5. *Enterobius* este frecvent la copii și se răspândește ușor prin praful de pat și cearșafurile contaminate . Se diagnostichează atunci când testul cu bandă de celofan arată viermi în zona anală.
6. Un tratament eficient este cu mebendazol sau albendazol.

Dimineața se aplică bandă de celofan pe zona perianală . Viermii albi mici , filiformi, și unele ouă se lipesc de bandă și pot fi ușor identificați cu un microscop cu putere redusă (100x) . Două doze de mebendazol sau albendazol administrate la interval de două săptămâni sunt curative. Toți membrii familiei simptomatici trebuie tratați simultan .

NEMATODE DOBÂNDITE PRIN DE PENETRARE A PIELII

Strongyloides

PREVALENȚA , EPIDEMIOLOGIA ȘI CICLUL DE VIAȚĂ

Infecția cu Strongyloides este mai puțin frecventă decât infecțiile cu alte nematode; cu toate acestea, strongiloidiaza este răspândită în zonele tropicale și infectează frecvent oamenii, în special în sud-estul Statelor Unite . *Deoarece Strongyloides* - poate produce *un* sindrom de hiperinfecție *fatal* la gazdele imunocompromise , medicii ar trebui să fie familiarizați cu acest parazit .

Larvele filariforme excretate prin fecale sunt capabile să penetreze pielea. Oamenii se infectează ca urmare a expunerii pielii la fecale sau sol contaminat cu fecale. Mersul desculț pe sol contaminat este cea mai frecventă modalitate de transmitere a acestei infecții . După ce pătrund în piele , larvele intră în fluxul sanguin și sistemul limfatic . Apoi rămân prinse în plămâni, unde intră în alveole și sunt expectorate și ulterior înghițite , intrând în tractul gastrointestinal. Larvele se maturizează în tract.

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia şi ciclul de viață al *Strongyloides*

1. Endemic în zonele calde, inclusiv sud-estul Statelor Unite.
2. Larvele din solul contaminat cu materii fecale penetrează pielea picioarelor goale.
3. Larvele intră în fluxul sanguin, invadează plămânii, ajung în bronhii și trahee, se încadrează în intestinul subțire și se maturizează acolo.
4. Râmele adulte depun ouăle în peretele intestinal, unde se incubează.
5. Larvele din intestin pot pătrunde în fluxul sanguin, provocând o autoinfecție.
6. Infecția poate persista timp de 35 până la 40 de ani.

Tractul gastrointestinal superior este locul unde femelele pot pătrunde în mucoasa intestinală și își pot depune ouăle. Ouăle se incubează în mucoasă, eliberând larve rabditiforme care fie se maturizează în intestin, formând larve filariforme capabile să penetreze peretele intestinal și să provoace autoinfecție , fie sunt expulzate prin fecale. În solul cald și umed , larvele excretate se pot maturiza în forma lor infecțioasă.

Deoarece *Strongyloides* poate reinfecta gazda umană , o infecție inițială persistă adesea timp de 25 până la 40 de ani . Severitatea infecției depinde nu numai de inoculul inițial , ci și de gradul de autoinfecție . La gazdele imunocompromise, autoinfecția poate fi severă și poate duce la o boală diseminată gravă .

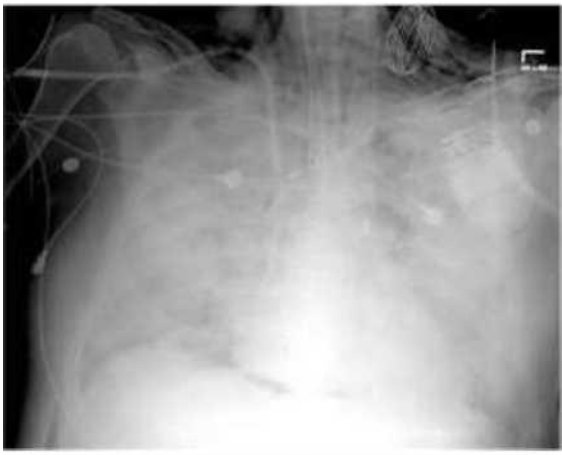
PREZENTARE CLINICĂ

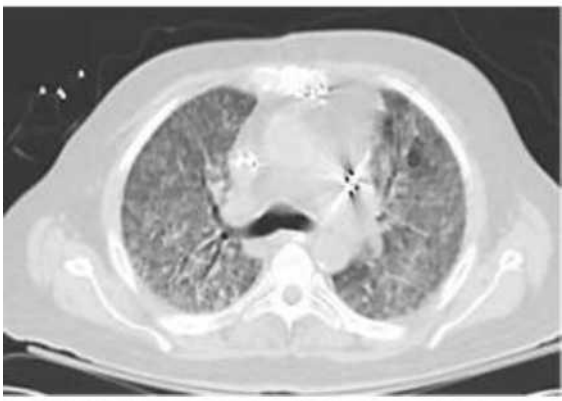
CAZUL 12.3

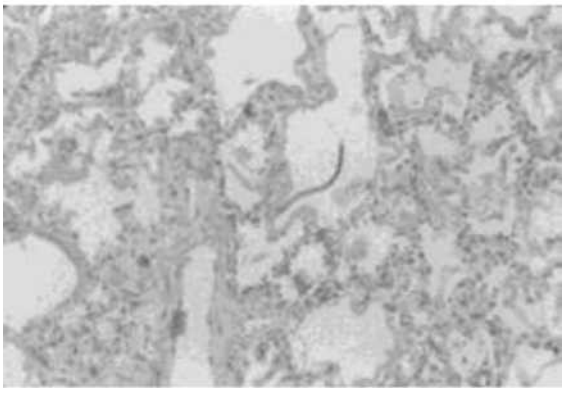
Un bărbat alb, în vârstă de 60 de ani, a fost internat în spital - pentru un transplant electiv de inimă și rinichi. Acesta avea diabet zaharat de lungă durată și suferise multiple infarcte miocardice care au dus la cardiomiopatie ischemică severă. De asemenea, dezvoltase neuropatie diabetică în stadiu terminal. După transplant, a primit micofenolat de mofetil, tacrolimus și doze mari de metilprednisolon. La o lună după transplant, a dezvoltat brusc febră și o agravare a detresei respiratorii, asociate cu o tuse care producea spută limpede și apoasă. Două zile mai târziu, a început să aibă accese de tuse cu spută cu sânge.

Originile sociale au relevat că acest pacient nu fumase niciodată, nu călătorise niciodată în afara Floridei de Nord, locuind în acea zonă toată viața.

Examenul fizic a arătat o tensiune arterială de 133/72 mmHg, un puls de 81 de bătăi pe minut, o frecvență cardiacă







avea o frecvență respiratorie de 20 respirații pe minut și o **temperatură** *de 37,6°C. Acest pacient părea acut bolnav, prezentând insuficiență respiratorie chiar și cu o mască de ventilație.*

O examinare a urechilor, nasului și gâtului nu a relevat nicio constatare notabilă. Gâtul era suplu, fără limfadenopatie.

În ambii plămâni s-au auzit sunete respiratorii aspre, iar plaga sternală mediană era curată și nu drena. Inima prezenta sunete S1 și S2 normale, fără sufluri, frecări sau galopuri. Abdomenul era moale și nedureroasă. Nu s-a observat organomegalie, iar sunetele intestinale erau normale.

S-a observat un ușor edem la nivelul piciorului (3+ în partea inferioară a piciorului stâng și 1+ în partea inferioară a piciorului drept), dar pulsurile pedale erau intacte. Un examen neurologic nu a relevat deficite focale. Pacientul a fost capabil să urmeze instrucțiuni simple.

Analizele de laborator au arătat un număr de leucocite de 3.700/mm³ cu 85% neutrofile, 5,4% limfocite, 2% eozinofile, 0,6% bazofile și 4,4% monocite. Hematocritul a fost de 29%, iar numărul de trombocite a fost de 301.000/mm³. Natriul seric a fost de 137 mEq/l, iar testele funcționale hepatice au fost în limite normale. pH-ul sângelui arterial a fost de 7,02, cu o $PaCO_2$ de 59 mmHg, o PaO_2 de 51 mmHg, o HCO_3^- de 15 mEq/l și o saturație de oxigen de 66% (FiO_2 95%).

O radiografie toracică a evidențiat opacitate

parenchimatoasă bilaterală, compatibilă cu edemul pulmonar (Figura 12.6A). O tomografie computerizată (CT) toracică a evidențiat infiltrate reticulare interstițiale difuze, compatibile cu edemul pulmonar (Figura 12.6B), iar două examinări bronhoscopice ulterioare nu au evidențiat agenți patogeni. S-a observat hemoragie alveolară difuză.

În ciuda tratamentului cu voriconazol, ganciclovir și - antibiotice cu spectru larg, pacientul a devenit hipotensiv și a rămas hipoxic, decedând la 7 zile după debutul bolii respiratorii acute. Toate hemoculturile și culturile din spută au fost negative pentru agenți patogeni.

Autopsia a relevat numeroase larve filariforme de Strongyloides stercoralis *prezente în spațiile alveolare, septul alveolar și țesutul conjunctiv (figura 12,6C). Larvele filariforme au fost observate ocazional și în sinusurile chisturilor limfatice hilare și au fost identificate în interstițiul miocardic. Larvele filariforme au fost observate în pereții esofagului, stomacului, intestinului subțire și colonului, fiind cea mai infestată-*

Așa cum s-a menționat în legătură cu alte infecții cu poinematode, majoritatea pacienților cu *Strongyloides* nc prezintă simptome atunci când adăpostesc doar un număr mic de viermi . Infestările mai grave pot produce simptome legate de ciclul de viață al parazitului . Când larvele filariforme pătrund pentru prima dată în piele, acestea pot produce mâncărime și o erupție eritematoasă papulară .

Migrarea către plămâni poate produce simptome respiratorii , pneumonie și eozinofilie periferică (sindromul Loeffler). Odată ce *Strongyloides* se stabilește în tractul gastric - tractul intestinal, parazitul poate produce arsuri abdominale asemănătoare ulcerului peptic și crampe abdominale asemănătoare bolii vezicii biliare. Durerile abdominale pot fi asociate cu diaree și eliminarea de mucus. De asemenea, pot apărea malabsorbție, greață, vărsături și pierdere în greutate . Deoarece viermele femelă penetrează mucoasa intestinală , iar larvele filariforme pot migra prin peretele intestinal, gazda răspunde prin producerea de eozinofile și eozinofilie . Afectarea periferică este o constatare predominantă în strongiloidiază. Când larva pătrunde în zona perianală, se poate observa o erupție urticariană localizată, asemănătoare unui șerpuitor . De asemenea, se poate observa o erupție urticariană generalizată .

Figura 12.6. Sindromul de hiperinfecție strongiloidoidă. **A.** O radiografie toracică arată opacifierea difuză a ambelor câmpuri pulmonare. **B.** O tomografie computerizată a toracelui arată infiltrate interstițiale difuze, compatibile cu edemul pulmonar. **C.** O biopsie pulmonară colorată cu hematoxilină și eozină arată celule inflamatorii în alveole și o larvă rabditiformă (în mijlocul câmpului).

Așa cum este ilustrat în Cazul 12.3, atunci când indivizii asimptomatici care adăpostesc un număr mic de microorganisme primesc imunosupresoare, cum ar fi corticosteroizii în doze mari, și dezvoltă o imunitate mediată celular deprimată din cauza malnutriției severe sau a SIDA, nivelul autoinfecției poate crește semnificativ, rezultând un sindrom de hiperinfecție . Simptomele pot include infiltrate pulmonare difuze , dureri abdominale acute, meningită și sepsis gram-negativ, acesta din urmă rezultând din larve filariforme care perturbă integritatea peretelui intestinal. Alte manifestări clinice pot include - hemoptizie și erupție cutanată. Au fost descrise purpura periombilicală, purpura difuză nepalpabilă , angioedem sau eritrodermie asemănătoare unei erupții alergice medicamentoase . Așa cum este descris în cazul 12.3 , eozinofilia este de obicei absentă în sindromul de hiperinfecție . Această constelație clinică este deosebit de relevantă atunci când un pacient imunocompromis prezintă acest tablou clinic și a fost crescut în sudul rural sau a locuit anterior într -o regiune tropicală .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tabloul clinic al *Strongyloides-ului*

1. Mulți pacienți sunt asimptomatici.
2. Penetrarea pielii poate produce o erupție cutanată roșiatică, care provoacă mâncărime.
3. Invazia pulmonară poate produce sindromul Loeffler (tuse, respirație șuierătoare, pneumonie și eozinofilie).
4. Infecția severă poate provoca dureri abdominale și eozinofilie.
5. Tratamentul cu steroizi în doze mari poate produce un sindrom de hiperinfecție fatală (autoinfecție accelerată).
6. Hiperinfecția produce pneumonie difuză, meningită, dureri abdominale, sepsis cu bacterii gram-negative, hemoptizie și erupții cutanate. Eozinofilia este absentă.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul strongiloidozei

1. Diagnosticul este dificil. (Scaunul nu conține ouă .)

2. Larvele se găsesc în scaun; poate fi necesară o endoscopie duodenală.
3. Eozinofilia periferică poate fi singura constatare.
4. Infecțiile asimptomatice trebuie tratate.
5. Ivermectina este medicamentul de elecție.

DIAGNOSTIC SI TRATAMENT

Deoarece ouăle sunt de obicei incubate în tractul gastrointestinal, ouăle *de Strongyloides* rareori Acestea se observă în frotiul fecal. Diagnosticul depinde de identificarea larvelor rabditiforme în scaun sau lichidul duodenal. Diagnosticul necesită experiență , deoarece larvele de anchilostom pot fi diagnosticate în mod eronat ca *Strongyloides .* Examinarea este necesară .

Cel puțin trei probe de scaun trebuie examinate la un microscop K de mică putere; dacă rezultatele sunt negative, trebuie luată în considerare osmoscopia. Testul de sânge ELISA este sensibil și specific , dar nu poate diferența între infecția recentă și cea anterioară. La gazda imunocompromisă infectată cu Strongyloides , *testul* ELISA poate fi negativ .

negativ. Un indiciu important este prezența eozinofiliei periferice , care poate crește numărul de leucocite periferice

între 10 și 20%. Cu toate acestea, absența eozinofiliei, în special în sindromul de hiperinfecție , nu exclude diagnosticul de strongiloidiză.

Ivermectina administrată timp de 2 zile este curativă în aproape toate cazurile. Albendazolul poate fi administrat ca terapie alternativă. Din cauza pericolului potențial de autoinfecție severă , toți pacienții cu *strongyloides* trebuie tratați, chiar dacă sunt asimptomatici . Pacienții care dezvoltă un sindrom de hiperinfecție trebuie tratați timp de minimum 2 zile . Cu toate acestea, în ciuda tratamentului, mortalitatea legată de acest sindrom rămâne ridicată. Prin urmare, pacienții cu antecedente de *strongyloides sau* eozinofilie inexplicabilă trebuie examinați, testați și tratați temeinic înainte de a primi terapie imunosupresoare.

Anchilostom

PREVALENȚA , EPIDEMIOLOGIA ȘI CICLUL DE VIAȚĂ

anchilostomul *(Ancylostoma duodenale și Necator ameri)* infectează aproape un sfert din populația lumii și se găsește în regiunile tropicale și subtropicale . Infecția este răspândită în anumite zone .

unde fecalele umane netratate sunt lăsate să contamineze solul și oamenii merg desculți. *Necator americanus* („anchilostomul Lumii Noi") este

Se găsește în principal în emisfera vestică, dar este observat și în Asia de Sud, Indonezia, Australia și Oceania . Ancylostoma *duodenale (* „anchilostoma din Lumea Veche") predomină în regiunea mediteraneană , Asia de Nord și coasta de vest a Americii de Sud . Ca urmare a politicilor de eliminare sanitară a deșeurilor din Statele Unite, infecția cu anchilostomi are o prevalență scăzută și se găsește în principal în sud-estul țării.

al anchilostomului este foarte similar cu cel al *Strongyloides .* La fel ca *Strongyloides ,* larvele anchilostomului filariform penetrează pielea, intră în fluxul sanguin și sistemul limfatic , trec la plămâni , migrează la bronhii și trahee , sunt înghițite și, în final , se stabilesc în partea superioară a intestinului subțire (Figura 12.5). Se atașează prin intermediul unei capsule bucale folosite pentru a supge sângele gazdei . Un singur vierme Necator americanus *poate elimina zilnic 0,03 ml de sânge , iar un singur* vierme *Ancylostoma duodenale ,* 0,2 ml. La nivel mondial, anchilostomul este una dintre principalele cauze ale anemiei feriprive. Este responsabil pentru o pierdere de sânge estimată la 7 milioane de litri pe zi (volumul total de sânge a peste 1 milion de oameni !).

Ciclul de viață al anchilostomelor diferă, de asemenea, de cel al *Strongyloides în multe moduri importante, iar aceste diferențe duc la* manifestări clinic mai ușoare ale infecției cu anchilostomi. Ouăle *de Strongyloides* se maturizează rapid și se incubează în peretele intestinal al gazdei , în timp ce ouăle de anchilostomi se maturizează mai lent , necesitând câteva zile de incubație în sol cald , umed și umbrit . Drept urmare, infestarea umană cu anchilostomi este limitată la zonele geografice cu climat cald . Timpul mai lung de maturare al ouălor de anchilostomi înseamnă, de asemenea, că autoinfecția nu este posibilă , iar transmiterea prin fecale proaspete este puțin probabilă.

PREZENTARE CLINICĂ

Când larvele de anchilostom pătrund în piele, acestea pot produce mâncărimi intense, uneori numite „ mâncărime bazală".

Mâncărimea este asociată cu eritem local și o erupție papulară la locul penetrării . Așa cum s-a observat atât la *Ascaris* , cât și *la Strongyloides ,* pe măsură ce viermele pătrunde în plămân, se pot dezvolta simptome respiratorii și pneumonie în pete asociată cu eozinofilie periferică (sindromul Loeffler) . Cele mai frecvente anomalii asociate cu anchilostomul sunt deficitul de fier și malnutriția proteică . Aceste anomalii depind de încărcătura de viermi și de starea nutrițională a pacientului. Alte plângeri pot include dureri abdominale, diaree și pierdere în greutate .

Râmele femele adulte eliberează zilnic între 10.000 și 20.000 de viermi; diagnosticul se pune printr-un simplu frotiu fecal. Ouăle sunt ușor de observat.

PUNCTE CHEIE

Despre anchilostomul *(Necator americana* și *Ancylostoma duodenale)*

1. Larvele din sol pătrund în piele, provocând o erupție cutanată care provoacă mâncărime.
2. Larvele trec prin plămâni și pot provoca sindromul Loeffler.

3. Ouăle sunt incubate în afara gazdei, în sol (nu există autoinfecție).
4. Viermii adulți se atașează de peretele intestinal și sug sânge.
4. Anemia feriprivă este cea mai frecventă manifestare.
5. Diagnosticul se pune ușor prin observarea ouălor în fecale.
6. Mebendazolul este tratamentul de electie

folosind un microscop cu putere redusă (100 *) (figura 12.4) Cuantificarea numărului de ouă permite o estimare a încărcăturii de viermi intestinali. Mebendazolul administrat timp de 3 zile este de obicei curativ (vezi Tabelul 12.3).

■ HELMINȚI ÎN ȚESUTURI ȘI SÂNGE

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. Ce țesuturi preferă să infecteze Trichinella , Echinococcus și *Taenia* solium *?*

2. De ce nu este Trichinella *comună în Statele Unite?*

3. Ce este un chist hidatic și cum se tratează?

4. De ce tratamentul cu praziquantel exacerbează frecvent manifestările neurocisticercozei?

TRICHINELL A

SEVERITATE POSIBILĂ

De obicei este asimptomatică, dar infecțiile severe pot produce miocardită gravă, pneumonie și encefalită, care pot fi fatale.

Prevalența, epidemiologia și ciclul de viață

Trichinoza se găsește în întreaga lume, oriunde carnea contaminată este insuficient gătită . *Trichinella* este o nematodă ale cărei larve sunt eliberate din pereții chisturilor cărnii contaminate în timpul digestiei acide cu pepsină în stomac . La intrarea în - intestinul subțire, larvele invadează microvilii intestinali și se dezvoltă în viermi adulți. Femelele eliberează apoi larve care intră în fluxul sanguin și invadează mușchii scheletici și cardiaci . Larvele se dezvoltă în fibre musculare individuale și, în timp, devin înconjurate de un perete al chistului . Odată închistate , larvele pot rămâne viabile timp de mulți ani . Dacă mușchiul care conține chisturi este ingerat, Trichinella poate *trăi* într -o nouă gazdă .

Principalul animal domestic infectat cu *Trichinella* este porcul. În multe țări , inclusiv în Statele Unite , porcii sunt hrăniți cu cereale, ceea ce explică incidența scăzută a trichinozei. În Statele Unite, legile împiedică hrănirea porcilor cu gunoi crud; prin urmare, sunt raportate anual mai puțin de 100 de cazuri de trichinoză . Aproape toate cazurile de trichinoză rezultă din carnea de porc procesată necorespunzător, dar carnea de urs, morsa și calul insuficient gătită au fost , de asemenea, surse *de* infecție cu Trichinella .

1. Produsă prin ingerarea chisturilor larvare, care provin în principal de la porci.
2. Nu este ceva obișnuit în țările în care porcii nu sunt hrăniți cu gunoaie nefierte.
3. Larvele infectează scheletul și mușchiul inimii.
4. Infecțiile ușoare sunt adesea asimptomatice.
5. Infecția severă produce dureri abdominale și diaree, urmate de febră, edem periorbital, dureri musculare (mai întâi mușchii oculari) și miocardită, legate de eozinofilie marcată și o creștere a creatin fosfokinazei.
6. Diagnosticul se pune prin biopsie musculară, test ELISA sau prin semne clinice, urmate de 1 până la 2 săptămâni de febră, edem periorbital, hemoragii subconjunctivale și hidrops conjunctival .

Prezentare clinică

Simptomele se corelează cu prezența mai multor viermi în țesuturi . Deoarece numărul de chisturi ingerate este de obicei scăzut, aproape toate infecțiile sunt asimptomatice . Infestările mai grave pot duce la diaree , dureri abdominale și vărsături în timpul fazei intestinale.

Durerile musculare , inflamația și slăbiciunea sunt frecvente. Mușchii extraoculari sunt adesea primii afectați , urmați de gât și spate, brațe și picioare. Ocazional , pe corp poate fi observată o erupție maculară difuză sau petesială . Aceste simptome ating de obicei punctul culminant în 2 până la 3 săptămâni, dar pot fi urmate de o perioadă prelungită de slăbiciune musculară. Decesul este mai puțin frecvent , dar poate rezulta din miocardită severă care duce la insuficiență cardiacă congestivă . De asemenea, au fost raportate cazuri de encefalită fatală și pneumonie .

Diagnostic și tratament

Un număr crescut de eozinofile periferice, asociat cu edem periorbital, miozită și febră , sugerează diagnosticul . Numărul de eozinofile este frecvent foarte mare. Creatin fosfokinaza serică este , de asemenea , crescută , reflectând leziuni musculare. Un diagnostic specific necesită o biopsie a mușchiului simptomatic pentru a demonstra prezența larvelor de *Trichinella .*

PUNCTE CHEIE

Despre trichinoză

Deoarece istoricul expunerii și manifestările clinice sunt de obicei distinctive, o biopsie este rareori necesară.
Anticorpii împotriva *Trichinella* cresc în 3 săptămâni și pot fi detectați prin intermediul unui test ELISA.

Mebendazolul este recomandat pentru tratament. Miozita poate fi redusă utilizând un regim terapeutic cu doze fixe , începând cu o doză mică timp de 3 zile și apoi crescând doza timp de 10 zile (vezi Tabelul 12.3). Albendazolul poate fi administrat ca terapie alternativă. La pacienții în stare critică , corticosteroizii (50 mg de prednison zilnic timp de 10 până la 15 zile) pot fi utili , dar nu au fost efectuate studii controlate pentru a demonstra eficacitatea acestora. Gătirea cărnii la peste 55 °C până când toată carnea roz devine maro distruge toate larvele închistate și previne trichinoza.

BOALA ECHINOCOCICĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

Infecțiile cu Echinococcus multilocularis *produc de obicei o boală simptomatică; pacienții infectați cu* Echinococcus granulosus *pot rămâne asimptomatici. Boala extinsă are ca rezultat morbiditate și mortalitate semnificative.*

Prevalența, epidemiologia și ciclul de viață

Echinococcus este un membru al familiei cestodelor . Infecțiile *cu Echinococcus granulosus* se găsesc în întreaga lume, inclusiv în Africa, Orientul Mijlociu , Europa de Sud, America Latină și Asia de Sud-Vest.

dorizada con
ltiples abscesos
sía del Dr. Pat
Medicine.)

A prezentat detresă respiratorie timp de două săptămâni. La vârsta de 22 de ani, a fost supusă unei tomografii computerizate abdominale, ca parte a investigațiilor pentru ovare polichistice. La acea vreme, s-a observat un chist hepatic mare, compatibil cu Echinococcus . *Deși era asimptomatică, în acel an i s-a efectuat o rezecție hepatică a lobului stâng. În ciuda îndepărtării chirurgicale, a prezentat chisturi recurente și a fost supusă unei aspirații percutanate urmate de injectarea de soluție salină hipertonică în trei ocazii . Cu o lună înainte de internare și la șase ani după ultima aspirație și injectare, a început să tușească cu sânge. În același timp, a observat detresă respiratorie. A primit mai multe cure de antibiotice orale, dar nu s-a ameliorat. Tusea ei a devenit productivă, producând un lichid gelatinos, serosangvinolent, cu miros urât.*

Examenul pulmonar a relevat o diminuare a zgomotelor respiratorii și o matitate la percuție la baza plămânului drept. Zgomote respiratorii au fost observate la respirație, iar modificări de la E la A au fost observate în câmpul pulmonar posterior medio-drept. Ficatul nu era palpabil. O tomografie computerizată toracică și abdominală a relevat acumulare de lichid în cupola hepatică și un abces de 8 x 5 cm în lobul inferior drept, conținând un nivel hidroaeric.

Statele Unite . O a doua specie, *Echinococcus multilocularis* , se găsește în nordul Europei, Asia, nordul Statelor Unite și Arctica .

Oamenii reprezintă o gazdă intermediară accidentală , deoarece infecția se dobândește prin ingerarea de alimente contaminate cu ouă viabile de parazit. *Echinococcus* este transportat în fecalele oilor, caprelor, cămilelor, cailor și câinilor domestici care trăiesc în jurul animalelor. În sud-vestul Statelor Unite , aproape toate cazurile sunt dobândite prin intermediul câinilor ciobănești. Gazda principală a Echinococcus *multilocularis este* vulpea , iar câinii și pisicile domestice sunt infectate secundar. Deoarece ouăle sunt parțial rezistente la forfecare și pot rămâne *viabile timp de mai multe săptămâni, alimentele pot* fi contaminate fără contact direct cu animalele infectate.

Ouăle ingerate eclozează în intestin, formând oncosfere care penetrează peretele intestinal, intră în fluxul sanguin și sunt depuse în mai multe organe , cel mai frecvent în ficat și plămâni, și mai rar în creier, inimă și oase (unde se închistează). Chisturile hidatice rezultate constau dintr-o membrană germinativă care produce mai multe capete de tenie și, de asemenea, germinează pentru a forma mai multe chisturi segmentate în cadrul chistului primar (Figura 12.7). Chisturile pot supraviețui în gazdă timp de decenii .

CAZUL 12.4

O femeie în vârstă de 33 de ani, imigrantă din Iordania, s-a prezentat cu plângeri principale de tuse cu sânge și dificultăți de respirație.

Prezentare clinică

Majoritatea pacienților cu echinococoză sunt asimptomatici ; infecția este detectată întâmplător.
Studiu imagistic. Simptomele apar de obicei atunci când

chistul hidatic atinge o dimensiune de 8 până la 10 cm și începe să comprime structurile vitale și să-i erodeze traiectoria către tractul biliar sau o bronhie pulmonară (așa cum s-a întâmplat în cazul 12.4). Chisturile se pot suprainfecta , rezultând un abces bacterian. Scurgerea sau ruptura chistului poate duce la o reacție anafilactică , producând febră și hipotensiune arterială . Chisturile se pot dezvolta și în creier, inimă , RINICHI , ochi și oase. Boala asimptomatică cauzată de *Echinococcus granulosus* progresează rareori . Cu toate acestea, în 90% din cazuri, infecția asimptomatică cu Echinococcus *multilocularis progresează spre* o boală simptomatică .

Diagnostic și tratament

Ecografia , tomografia computerizată sau RMN-ul relevă un chist hidatic caracteristic , cu o structură segmentată distinctă, reprezentând chisturile fiice (Figura 12.7). Capetele de tenie sunt, de asemenea, vizualizate frecvent . Stadiul infecției poate fi clasificat pe baza constatărilor ecografice, dar s-a constatat că tomografia computerizată este o metodă de diagnostic mai eficientă pentru delimitarea extinderii bolii . Diagnosticul poate fi confirmat prin test ELISA, care este foarte sensibil pentru chisturile hepatice , dar mai puțin sensibil pentru chisturile din alte organe .

Excizia chirurgicală completă a chistului hidatic este adesea recomandată în bolile simptomatice . Chistul trebuie îndepărtat intact, acordându-se mare atenție pentru a evita ruptura, care poate răspândi infecția prin chisturile fiice. Pentru a reduce riscul de răspândire , se recomandă aspirarea chistului (o procedură care implică îndepărtarea unei porțiuni din conținut și administrarea lentă a unei soluții hipertonice (30 % NaCl), iodofor sau etanol 95% pentru a distruge stratul germinativ și chisturile fiice). Excizia chirurgicală trebuie efectuată la 30 de minute după administrarea soluției . În cazurile cu comunicare biliară, nu se recomandă utilizarea anterioară a agenților letali din cauza riscului de a induce colangită sclerozantă.

Comparativ cu tratamentul medicamentos singur , îndepărtarea masei chistice nu îmbunătățește rezultatul, dar poate ameliora simptomele în anumite cazuri . Tratamentul este în general recomandat în perioada perioperatorie cu trei până la patru cure de 400 mg albendazol de două ori pe zi timp de 4 săptămâni , urmate de o perioadă de pauză de 2 săptămâni pentru a limita riscul de răspândire intraoperatorie. Aceeași terapie medicamentoasă este recomandată pacienților cu chisturi hidatice inoperabile (vezi Tabelul 12.3). În anumite cazuri , s-a utilizat tomografia computerizată sau ecografia pentru a ghida drenajul percutan prin aspirație cu ac și administrarea de...
soluție salină hipertonică sau etanol) sunt utilizați pentru sterilizarea chistului, urmați de o a doua aspirație 15 minute mai târziu pentru a îndepărta agentul letal („PAIR ″). Tratamentul PAIR este frecvent curativ și devine din ce în ce mai frecvent .

PUNCTE CHEIE

Despre *E. chinococcus*

1. Răspândirea are loc în principal prin intermediul câinilor domestici, care elimină ouă prin fecale. Aceste ouă supraviețuiesc în praf și alimente contaminate.
2. Ouăle se incubează în intestin, iar oncosferele intră în fluxul sanguin, de unde migrează spre ficat sau plămâni sau (mai rar) spre creier, unde formează chisturi hidatice.
3. Chisturile hidatice supraviețuiesc și cresc timp de decenii , provocând simptome atunci când ating 8 până la 10 cm în diametru.
4. Diagnosticul se pune prin intermediul unei tomografii computerizate sau al unei ecografii.
5. Tratamentul implică administrarea de albendazol, combinată cu excizia chirurgicală precedată de instilarea unui agent letal în stratul germinativ. Alternativ, drenajul percutanat cu ac și instilarea unui agent letal („PAIR") pot fi curative.

alege. Cu toate acestea, eficacitatea PAIR nu a fost confirmată.

CISTICERCOZA

GRAVITATE POSIBILĂ

Produce complicații neurologice la un număr semnificativ de pacienți infectați la mulți ani după infecția inițială.

Prevalența, epidemiologia și ciclul de viață

Taenia solium este o altă tenia (cestodă) comună întâlnită în America Centrală și de Sud , Mexic , Filipine, Asia de Sud-Est, India, Africa *și* Europa de Sud. La fel ca Echinococcus *, Taenia poate fi contractată prin ingerarea de ouă viabile sau prin* consumul de carne de porc crudă sau insuficient gătită care conține larve închistate. Odată ingerate, ouăle *eclozează* sau larvele închistate sunt eliberate în stomac , unde migrează în intestin și se dezvoltă în viermi adulți care pot ajunge la 8 metri lungime. Autoinfecția poate apărea ca urmare a regurgitării ouălor în stomac sau a ingerării accidentale a ouălor din propriile fecale ale gazdei .

Prezentare clinică

Viermii intestinali adulți produc rareori simptome . Cu toate acestea, larvele pot pătrunde în intestin, pot intra în fluxul sanguin și , în cele din urmă, se pot închista în creier, provocând neurocisticercoză. Chisturile se pot depune în ventriculele cerebrale (producând hidrocefalie), în măduva spinării (provocând compresia măduvei spinării și paraplegie), în spațiul subarahnoidian .
producând meningită cronică) sau în cortexul cerebral provocând convulsii). Chisturile pot rămâne asimptomatice timp de mulți ani

, devenind evidente clinic doar atunci când larvele mor, un eveniment legat de inflamația chistului și de inflamația ulterioară . Larvele se pot închista și în alte țesuturi (piele și mușchi), dar rareori produc simptome . A fost raportată și afectarea oculară .

Diagnostic și tratament

Tomografia computerizată sau imagistica prin rezonanță magnetică sunt preferate ca studii diagnostice , deoarece evidențiază chisturi discrete care pot fi contrastate după - administrarea de substanță de contrast în funcție de tipul de chist .
în funcție de gradul inflamației înconjurătoare . În infecția SNC, se detectează de obicei leziuni multiple . Leziunile mai vechi tind să se calcifice (de exemplu

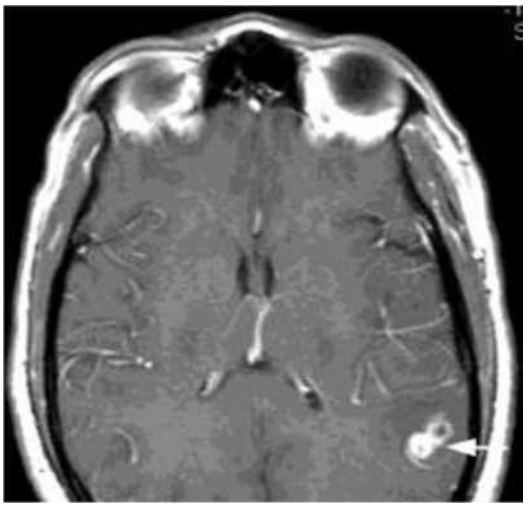


Figura 12.8. Tomografia computerizată cu substanță de contrast a cortexului cerebral prezintă două leziuni tipice cu contrast inelar ale neurocisticercozei (săgeată).

) . În absența edemului cerebral, se poate efectua o puncție lombară. Analiza lichidului cefalorahidian relevă de obicei limfocite sau eozinofile însoțite de nivel scăzut de glucoză și nivel crescut de proteine .

Testele serologice care detectează anticorpi împotriva - Taenia *solium* pot fi pozitive, în special la pacienții cu chisturi multiple . Tratamentul neurocisticercozei este complex și controversat. Albendazolul și praziquantelul pot ucide chisturile vii, dar uciderea larvelor duce la creșterea inflamației și a edemelor și poate exacerba simptomele .

Un studiu randomizat recent și o meta - analiză au sugerat că, la pacienții simptomatici cu leziuni corticale, albendazolul combinat cu dexametazonă orală (2 mg de trei ori pe zi) sau prednison oral (40 mg pe zi) facilitează rezoluția leziunii și reduce incidența convulsiilor. Excizia chirurgicală a chisturilor poate fi necesară în funcție de simptome și de dimensiunea și localizarea chistului cauzator . Medicamentele antiepileptice trebuie utilizate pentru a controla convulsiile.

SCHISTOSOMIAZĂ

GHIDUL PR_EGUN_TA_S _____

1. *De ce nu este prezentă schistosomiaza primară în Statele Unite?*
2. *Cum se contractează schistosomiaza?*
3. *Ce tulpină de* Schistosoma *provoacă mâncărimea înotătorului?*
4. *Ce este febra Katayama?*
5. *În stadiul avansat al bolii, cum produce depunerea de ovule simptome clinice?*

PUNCTE CHEIE

Despre cisticercoză (infecție cu *Taenia solium)*

1. Se contractează prin ingerarea de ouă din alimente contaminate cu fecale sau a larvelor enchistate din carnea de porc insuficient gătită.
2. Larvele intră în fluxul sanguin, închistându-se în principal în creier.
3. Simptomele se dezvoltă după mulți ani, când larvele mor, producând inflamații suplimentare.
4. Poate provoca convulsii, hidrocefalie, paraplegie și meningită.
5. Diagnosticul se stabilește prin tomografie computerizată, imagistică prin rezonanță magnetică și serologie.
6. Tratamentul implică administrarea de albendazol plus corticosteroizi pentru boala simptomatică ; la pacienții selectați se poate efectua excizie chirurgicală.

GRAVITATE POSIBILĂ

De obicei, este o afecțiune cronică care duce la complicații debilitante. Ocazional, este fatală în stadiul incipient al infecției, ca urmare a sindromului sever al bolii serice.

Prevalența, epidemiologia și ciclul de viață

Schistosoma mansoni , S. haematobium și *S. japonicum* sunt membri ai familiei trematodelor. Se estimează că schistozomii infectează între 200 și 300 de milioane de oameni din întreaga lume . Infecția primară nu are loc în Statele Unite deoarece gazda intermediară critică (un anumit tip de melc de apă dulce) este absentă . Cu toate acestea, există aproape 400.000 de cazuri importate în rândul imigranților din Puerto Rico, America

de Sud (în special Brazilia), Orientul Mijlociu și Filipine. *S. mansoni* se găsește în principal în America de Sud , Caraibe, Africa și Orientul Mijlociu arab . *S. haematobium se* găsește în Africa și Orientul Mijlociu , iar S. japonicum *se* găsește în principal în China și Filipine . În ultimii ani, s- a descoperit că alte două tulpini produc boala, *S. intercalatum (* Africa de Vest și Centrală) și *S. mekongi* (Indochina).

Parazitul se contractează prin expunerea la apă dulce care conține cercarii infecțioase. Cercariile cu coadă bifurcată pot înota și pot penetra pielea persoanelor care se deplasează prin bazine de apă dulce stagnantă infestate sau prin orez brun. Odată ajunse în interiorul gazdei , cercariile își pierd cozile și se maturizează în schistozomi care intră în fluxul sanguin . Din fluxul sanguin , acestea pătrund în plămâni și ficat , unde, pe o perioadă de șase săptămâni, se maturizează în viermi adulți. Viermii adulți migrează apoi prin plexul venos către diverse locuri, în funcție de tulpina de *Schistosoma .* Viermii *S. mansoni* se află în venele mezenterice inferioare responsabile de drenajul venos al intestinului gros; *S. japonicum* în venele mezenterice superioare care drenează intestinul subțire; iar *S. haematobium în* plexul vezicular care drenează vezica urinară.

Odată ce se stabilesc în gazdă , viermii rotunzi pot trăi timp de decenii , eliberând ouă în intestin sau vezică. Manipularea necorespunzătoare a fecalelor și urinei contaminate duce la contaminarea cu ouă .

Ouăle eclozează în apă dulce, formând miracidii ale căror cili le permit să înoate și să infecteze melcii de apă dulce. Fiecare specie de Schistosoma necesită o gazdă intermediară specifică pentru melci de apă dulce , ceea ce explică distribuția geografică a fiecărei tulpini. Miracidiile se înmulțesc în interiorul melcului și, în 4 până la 6 săptămâni, eliberează un număr mare de cercarii capabile să infecteze oamenii.

PUNCTE CHEIE

Despre ciclul de viață al *S. chistosoma*

1. Cercariile care înoată în apă dulce pot penetra pielea umană.
2. Cercariile se maturizează într-un schistosom care intră în fluxul sanguin și migrează spre ficat și plămâni , unde se maturizează.
3. Viermii maturi migrează către sistemul venos al intestinului subțire *(S. japonicum)* sau al intestinului gros (*S. mansoni)* sau către plexul venos al vezicii urinare (*S. haematobium).*
4. Râmele eliberează ouă în fecale sau urină timp de mulți ani, ducând la contaminarea apei dulci.
5. Melcii de apă dulce se infectează cu miracidii, o etapă necesară în producția de cercarii și infecția umană.

CAZUL 12.5

Un bărbat în vârstă de 32 de ani a fost evaluat pentru o leziune a vezicii urinare. Se simțise bine până cu 16 luni în urmă. La scurt timp după întoarcerea dintr-o vacanță de o săptămână în Malawi, a prezentat un episod de durere perineală asociată cu ejaculare dureroasă și ejaculare maronie. Această afecțiune s-a ameliorat după tratamentul cu ciprofloxacină.

Cu patru luni înainte de evaluare, acest pacient începuse să prezinte urinare frecventă, cu apariția intermitentă a unor cheaguri de sânge mici în urină. Simptomele sale nu s-au ameliorat în urma tratamentului cu ciprofloxacină. Istoricul său medical includea călătorii frecvente în afara Statelor Unite. Cea mai recentă călătorie a fost în Malawi împreună cu soția sa. În timp ce se afla acolo, a înotat de mai multe ori într-un lac despre care s-a asigurat că este „sigur".

Analizele de laborator au arătat o numărătoare periferică a leucocitelor și un diagnostic diferențial normal. Analiza de urină a confirmat hematuria. Citologia nu a relevat celule maligne . O urografie și o ecografie au arătat o structură rotundă, cu diametrul de 8 x 10 mm, atașată de peretele vezicii urinare. Examenul citologic a relevat multiple leziuni polipoide, ușor ridicate, cu diametrul mai mic de 5 mm. Leziunile au fost eritematoase, cu zone focale galbene.

Microscopia cu putere mică a materialului bioptic vezical a relevat o leziune inflamatorie polipoidă a mucoasei vezicii urinare, cu un infiltrat inflamator dens care înconjoară grupurile de ouă din submucoasă. La o mărire mai mare, s-a constatat că granuloamele conțin grupuri de ouă de helminți înconjurate de histiocite epitelioide, celule inflamatorii cronice și eozinofile. Ouăle erau ovale și aveau o coloană vertebrală terminală caracteristică S. haematobium *(Figura 12.9). Soția acestei paciente a fost ulterior examinată, iar în urina ei s-au găsit* ouă de Schistosoma . *Ambele au fost tratate cu praziquantel, iar ouăle au fost eliminate din urina lor.*

Prezentare clinică

Cele trei stadii ale bolii corespund ciclului de viață al parazitului în gazda umană .

Prima etapă apare în momentul penetrării și este adesea numită „ mâncărime *a* înotătorului " . Se dezvoltă o erupție maculopapulară, care produce mâncărime intensă la 24 de ore după ce cercariile pătrund în piele. Leziunile se rezolvă spontan pe măsură ce microorganismul se răspândește în fluxul sanguin . Un schistosom aviar este , de asemenea, capabil să penetreze pielea, dar nu este capabil să intre în fluxul sanguin .

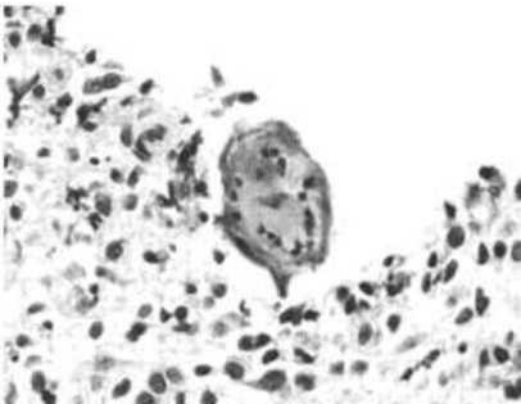


Figura 12.9. Biopsie a vezicii urinare care prezintă un ou de *Schistoma haematobium* . (Imagine din *N. Eng. J. Med* 343:1105-1111, 2000.)

Forma benignă de mâncărime a înotătorului este frecventă în Marile Lacuri din nordul Statelor Unite și în lacurile cu apă dulce din Europa .

A doua etapă a bolii clinice apare 4 până la 8 săptămâni mai târziu , când viermii se maturizează și încep să elibereze ouă. Pacienții dezvoltă un sindrom asemănător reacției serice, deoarece reacționează cu niveluri crescute de imunoglobulină E și eozinofilie periferică la antigenele ouălor . Febra , durerile de cap, tusea, frisoanele și transpirațiile sunt însoțite de limfadenopatie și hepatosplenomegalie. Această constelație clinică a fost denumită „febra Katayama ” și este asociată cu mai multe...
frecvență cu S. *japonicum .* Simptomele se rezolvă *de obicei* spontan , dar în infecțiile severe, această reacție acută poate fi fatală .

etapă , cronică , rezultă din reacții granulomatoase la depunerea ouălor în intestin , ficat , vezică urinară și (mai rar) plămâni și sistemul nervos central. Reacțiile granulomatoase din intestin pot produce diaree cronică , dureri abdominale și pierderi de sânge . Ouăle pot pătrunde în sistemul venos portal și în ficat , unde inflamația cronică este urmată de fibroză care produce hipertensiune portală . Splenomegalia și sângerarea din varicele esofagiene sunt frecvente . Deoarece parenchimul hepatic este rareori afectat , testele funcției renale sunt de obicei normale. Eozinofilia periferică este , în general, prezentă . Hepatosplenomegalie cu teste funcționale renale normale, eozinofilie pulmonară, producând hipertensiune pulmonară și insuficiență cardiacă congestivă dreaptă. Depunerea de ouă în SNC este mai puțin frecventă și poate provoca convulsii sau, dacă ouăle sunt depuse în regiunea măduvei spinării , mielită transversă . La *S. haematobium* , ouăle sunt depuse în peretele vezicii urinare, producând hematurie, obstrucție vezicală (hidronefroză) și infecții recurente *ale tractului* urinar . Cancerul vezicii urinare poate complica, de asemenea, infecția cronică cu S. *haematobium* .

Diagnostic și tratament

Detectarea ouălor în scaun sau urină permite un diagnostic specific . Numărarea cantitativă a ouălor poate ajuta la evaluarea severității infecției . Colectarea urinei se efectuează cel mai bine între orele 12:00 și 14:00. Trecerea urinei printr-un filtru de 10 mm concentrează ouăle. Ouăle pot fi identificate și în biopsiile tisulare . Biopsia rectală este deosebit de utilă pentru diagnosticarea S. mansoni . Ouăle de *S. mansoni , S. japonicum* și *S. haematobium* au morfologii distinctive , permițând identificarea lor ușoară folosind un microscop cu putere redusă (100x) (Figura 12.4). În bolile cronice, încărcătura de ouă poate fi scăzută, ceea ce face dificil diagnosticul . Testele de anticorpi anti - schistozomi sunt disponibile în prezent pentru detectarea pacienților infectați cronic ; cu toate acestea, specificitatea și sensibilitatea acestor teste le limitează valoarea. În plus , aceste teste nu pot fi utilizate la rezidenții pe tot parcursul vieții ai zonelor endemice deoarece

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tabloul clinic al schistosomiazei

1. Penetrarea pielii provoacă „mâncărimea înotătorului”
2. Poate apărea în urma unui sindrom de boală serică cu eozinofilie și niveluri ridicate de imunoglobulină E. Această constelație de simptome se numește febră Kata Yama.
3. Reacția granulomatoasă la depunerea ouălor produce diaree cronică, hipertensiune portală și hepatosplenomegalie, precum și hipertensiune pulmonară la *Schistosoma mansoni* și *S. japonicum.*
4. Ouăle depuse în vezică pot produce hematurie, obstrucție vezicală, hidronefroză, infecții recurente ale tractului urinar și uneori cancer de vezică urinară în cazurile de *S. haematobium* , deoarece serologia la acești indivizi este frecvent pozitivă în absența unei infecții active .

Praziquantelul este un tratament eficient pentru toate formele de schistosomiază (vezi Tabelul 12.3). Reacțiile adverse ale tratamentului sunt ușoare și includ febră , disconfort abdominal și cefalee.

TREMATODE TISULARE MAI PUȚIN FRECVENTE

Alte trematode care pot infecta oamenii au un ciclu de viață similar cu cel al *Schistosoma ,* necesitând melci ca gazdă intermediară . Cu toate acestea, în loc să pătrundă prin pielea umană, cercariile se află în alte surse de hrană și se închistează. Infecția se contractează atunci când gazda umană mănâncă

alimente contaminate cu cercarii.

Infecțiile *cu Clonorchis sinensis* (trematodă hepatică chinezească) rezultă din ingerarea de pește de apă dulce crud sau insuficient gătit. Aceste infecții apar în China, Hong Kong și - Vietnam. Viermii pătrund în tractul biliar prin ampula lui Vater . Infecția poate fi complicată de colangită și, mai târziu , de colangiocarcinom. Infecțiile sunt tratate eficient cu praziquantel.

Fasciola hepatica , o altă trematodă hepatică , se găsește în zonele lumii în care sunt crescute oi , inclusiv - America de Sud , Australia, China, Africa și Europa. Ingerarea de legume contaminate cu cercarii închistate este cea mai frecventă cale de infecție . Această trematodă este tratată cu - praziquantel sau bitinol.

Paragonimus westermani (viermele pulmonar) se contractează prin consumul de raci în râurile cu apă dulce. Acest parazit se găsește în America Centrală și de Sud , Africa de Vest , India și Asia de Est. Intră mai întâi în tractul gastrointestinal , apoi penetrează diafragma , intrând în cavitatea pleurală și plămâni, producând simptome respiratorii . Praziquantelul este tratamentul de elecție.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul schistosomiazei

1. Prezența ouălor caracteristice în scaun sau urină (verificați între orele 12:00 și 14:00) sau în biopsia tisulară este diagnostică; se ia în considerare biopsia rectală în cazurile de *Schistoma mansoni.*
2. Dacă ouăle nu sunt observate în cazul bolilor cronice, anticorpul anti-schistozomi poate fi util.
3. Praziquantelul este tratamentul de elecție.

FILARIOZA *(WUCHERERIA BANCROFTI* ȘI *BRUGIA MALAYANE*

ÎNTREBĂRI DIRECTOARE _____

1. *Cum se transmite filarioza?*
2. *Care este caracteristica cheie care ajută la diferențierea filariozei inflamatorii de celulita bacteriană?*
3. *Este elefantiaza o manifestare precoce sau tardivă a filariozei?*
4. *La ce oră din zi este cel mai probabil ca frotiurile de sânge să fie pozitive?*

GRAVITATE POSIBILĂ

O infecție cronică debilitantă care poate produce complicații grave deformante prin blocarea drenajului limfatic.

Prevalența, epidemiologia și ciclul de viață

Microfilaria este mai puțin frecventă decât mulți paraziți , dar se estimează că infectează aproape 120 de milioane de oameni. Multe tulpini de viermi rotunzi pot provoca această boală. Wuchereria - *bancrofti* se găsește în toate zonele tropicale , iar *Brugia malayi* este limitată la regiuni din Asia de Sud. O a treia tulpină, *Brugia timori,* se găsește doar în Indonezia.

Larvele infectioase se transmit prin înțepături de țânțari. Larvele migrează de la piele la sistemul limfatic , unde se maturizează în apropierea chisturilor limfatice pe parcursul a câteva luni . Viermii adulți (cu o lungime de 40 până la 100 mm) pot supraviețui în sistemul limfatic timp de 5 până la 15 ani . În această perioadă , masculii și femelele se împerechează, producând în medie 1000 de microfilarii zilnic (dimensiuni: 200 până la 300 mm lungime și 10 μm lățime). Microfilariile sunt eliberate în fluxul sanguin . Timpul de la înțepătura de insectă până la apariția microfilariilor la omul infectat este de obicei de 12 luni. La W. *bancrofti , cea* mai mare concentrație de microfilarii în sânge se găsește de obicei la miezul nopții, ceea ce explică de ce se recomandă petele de sânge de la miezul nopții pentru diagnostic .

Dacă un țânțar înțeapă o persoană infectată, acesta ingeră microfilarii, care se dezvoltă în larve infecțioase în decurs de 10 până la 14 zile și pot fi apoi transmise unei noi gazde umane . Procentul de țânțari purtători de larve infecțioase a fost estimat la doar 1% în zonele endemice . Prin urmare , sunt de obicei necesare înțepături repetate de țânțar pentru a contracta această infecție , ceea ce ar putea explica

de ce adulții (în special bărbații) sunt infectați mai frecvent .

Prezentare clinică

FILARIOZĂ ASIMPTOMATICĂ

Multe persoane au o infecție asimptomatică . Eozinofilia periferică și limfadenopatia palpabilă pot fi singurele manifestări clinice . Copiii, în general, nu prezintă simptome , în ciuda numărului mare de microfilarii din sângele lor .

FILARIOZA INFLAMATORIE

Adulții prezintă cel mai adesea reacții alergice severe la infestarea cu viermi intestinali , începând cu aproape un an după expunere . Febra , frisoanele , vărsăturile , durerile de cap și starea de rău pot fi asociate cu limfangita unui membru, orhită, epididimită sau inflamația scrotului . Membrul afectat devine cald, umflat, eritematos și dureros, asemănându-se cu celulita. Aceste simptome sunt asociate cu leucocitoză periferică și un procent crescut de eozinofile (6 până la 25%). Spre deosebire de celulită, care începe de obicei periferic și se deplasează în sus de-a lungul membrului, filarioza inflamatorie începe central, în apropierea chisturilor limfatice și se răspândește periferic . Atacurile pot apărea lunar și nu răspund la antibiotice .
țesutul limfatic se consideră a fi
reacție inflamatorie a gazdei la viermii muribunzi . Moartea viermilor este legată de eliberarea de bacterii asemănătoare Wolbachiei .
Cei care cauzează rahitism trăiesc într-o relație simbiotică în cadrul râmelor adulte.

În timp, inflamația cronică duce la fibroză și obstrucție permanentă a fluxului limfatic . Acest sindrom rezultă din infecția continuă cu microfilarii. Obstrucția limfatică persistentă și edemul provoacă o îngroșare marcată a pielii și depunerea de material colagenos, ducând în cele din urmă la elefantiazis. Pacienții suferă de mărirea debilitantă a picioarelor sau de mărirea masivă a țesutului scrotal, ceea ce îngreunează mersul . Celulita cauzată de streptococi sau *Staphylococcus aureus* poate recidiva periodic , necesitând tratament cu antibiotice. Ruptura sistemului limfatic în rinichi sau vezică urinară poate duce la chilurie, iar ruptura în peritoneu poate produce ascită chiloasă.

Diagnostic și tratament

Frotiurile de sânge periferic colorate cu Giemsa sau Wright trebuie obținute la miezul nopții în toate cazurile, cu excepția celor din Pacificul de Sud . Identificarea viermilor adulți în sânge este un diagnostic definitiv; cu toate acestea, viermii nu sunt frecvent observați în stadiile incipiente și avansate ale bolii .
Teste de
Anticorpii și antigenul sunt foarte sensibile și specifice . Titrul de anticorpi IgG4 se corelează cu boala activă. Testul de diagnostic de elecție astăzi este un test ELISA pentru antigenul circulant pentru *W. bancrofti* , iar titrurile se corelează cu încărcătura de viermi adulți. Un test PCR pentru W. bancrofti a fost dezvoltat, dar nu este *disponibil* pe scară largă . Biopsia chisturilor limfatice infectate nu este în general recomandată , *dar atunci* când este efectuată, poate dezvălui viermi adulți pe lângă granulom . Ecografia sistemului limfatic dilatat din cordonul spermatic a relevat viermi mobili . Eozinofilia este adesea observată la începutul infecției și în timpul stadiului inflamator.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul filariozei

1. Diagnosticul definitiv se obține printr-un frotiu de sânge care evidențiază viermi.
2. În stadiile incipiente și avansate ale bolii, este posibil să nu se observe viermi.
3. Ecografia sistemului limfatic dilatat poate evidenția viermi.
4. Eozinofilia periferică este frecventă.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tabloul clinic al filariozei

1. Muchas personas, sobre todo los niños, están asintomáticos.
2. La filariasis inflamatoria se relaciona con eritema periódico, calor, dolor e inflamación que se asemeja a la celulitis (relacionado con la eosinofilia periférica).
3. La enfermedad obstructiva tiene como resultado la inflamación crónica de extremidades (elefantiasis) debido a la fibrosis linfática.
4. La enfermedad obstructiva puede producir una celulitis bacteriana recurrente.
5. La rotura del sistema linfático puede producir quiluria o ascitis quilosa.
6. La liberación de bacterias de *Wolbachia* parecidas a las del raquitismo por parte de las lombrices adultas puede ser el principal estímulo para la inflamación.

PUNTOS CLAVE

Sobre el ciclo de vida de *Wuchereria bancrofti* y *Brugia malayi*

1. Transmitido por medio de la picadura de un mosquito infectado.
2. Se requieren repetidas picaduras de mosquito.
3. La microfilaria vive en el sistema linfático y las lombrices entran en el flujo sanguíneo a media noche (excepto en el Pacífico sur).
4. Los mosquitos se infectan al picar a los humanos.

5. Testul imunosorbent legat de enzime este sensibil și specific, iar nivelurile se corelează cu activitatea bolii.
6. Dietilcarbamazina sau ivermectina plus albendazol sunt utilizate pentru tratament. Tratamentul poate agrava simptomele.

În stadiile cronice ale bolii, eozinofilia nu este, în general, prezentă . Dacă viermii nu pot fi identificați, diagnosticul trebuie pus prin mijloace clinice .

Terapia recomandată este o singură doză de dietilcarbamazină , dar aceasta nu ucide viermii adulți (vezi Tabelul 12.3). De obicei, se observă o reducere a nivelului de microfilarii din sânge . Tratamentul poate crește inflamația și este posibil să nu oprească progresia către fibroză sau obstrucție limfatică . Ivermectina, 200 până la 400 mg/kg, combinată cu albendazol, 400 mg, este un alt regim eficient care poate ucide mai eficient viermii adulți . Pentru pacienții cu infecții mai severe , un tratament de 3 săptămâni cu doxiciclină ucide simbioza *Wolbachia* , producând sterilitate la viermii adulți. Acest tratament poate fi urmat de dietilcarbamazină sau ivermectină plus albendazol . Acești agenți exacerbează, în general, reacția inflamatorie a gazdei pe măsură ce microfilariile mor, dar eradicarea Wolbachiei *cu* doxiciclină elimină această complicație . Agenții antiinflamatori pot fi utilizați pentru a reduce gradul inflamației , iar ciorapii elastici de susținere pot fi utili în reducerea limfedemului moderat.

DIROFILARIOZĂ (DIROFILARIOZĂ CANINĂ)

Oamenii sunt gazde accidentale în dirofilarioză . Boala este cea mai frecventă în sud-estul Statelor Unite și este transmisă prin țânțari . După ce se dezvoltă în țesutul subcutanat , filaria adultă tânără migrează. La câini, aceasta migrează în partea dreaptă a inimii și în vasele pulmonare drepte , unde supraviețuiește. La oameni, migrează în plămân, dar nu se dezvoltă. Decesele sale duc la inflamație granulomatoasă locală . Aproape toate cazurile umane se prezintă ca o leziune pulmonară asimptomatică, în formă de monedă, care seamănă cu un neoplasm incipient. Examinarea microscopică a biopsiei pulmonare relevă viermi morți . Tratamentul cazurilor umane nu este necesar.

ONC OCERC OSIS

Parazitul *Onchocerca volvulus* se găsește în principal în Africa , unde infectează aproape 20 de milioane de oameni. Ocazional , se observă cazuri în America Centrală și de Sud . Infecția este transmisă de musca neagră care infestează fața, mușcă frecvent în jurul ochilor și depune larve *de Onchocerca* pe piele. Aceste larve pătrund și se târăsc prin piele și țesutul conjunctiv. Viermii provoacă inițial o erupție cutanată roșie, însoțită de mâncărime. Ulterior , pe piele se dezvoltă noduli fibroși . Viermii migrează frecvent în camera anterioară a ochiului, provocând inflamație și orbire . Deoarece musca neagră agresivă se găsește adesea în apropierea râurilor, această boală a fost numită „ orbozitate fluvială ".

El

Diagnosticul se pune prin incizii ale pielii sau prin vizualizarea viermilor intestinali la un examen oftalmologic cu lampă cu fantă . Tratamentul de elecție este o singură doză de ivermectină, repetată la intervale de 3 luni până la dispariția simptomelor (vezi Tabelul 12.3). Ca urmare a microfilariilor care dispar , se pot dezvolta febră, mâncărime și o erupție cutanată asemănătoare urticariei .

LOIAZIȘ

Microfilaria *Loa loa* este transmisă și de muște; boala se găsește în Africa de Vest și Centrală . Microfilariile migrează prin piele , provocând o umflare localizată numită inflamație Calabar. Cu câteva ore înainte de apariția inflamației , se observă mâncărime și durere locală . Ocazional , microfilariile pot fi observate migrând prin subconjunctivă , producând conjunctivită severă. Migrarea activă a microfilariilor este asociată cu eozinofilie periferică marcată .

El

Diagnosticul se stabilește prin intermediul unui frotiu de sânge efectuat în timpul zilei . Se recomandă ca tratament dietilcarbamazina sau ivermectina (vezi tabelul 12.3). Dietilcarbamazina poate precipita encefalita la pacienții grav infectați.

LECTURI SUGESTIATE

General

O' Brien D, Tobin S, Brown GV, Tortesi J. Febră în retur

călători:

K-ZX.zlz'.., Zyes 9 - - >- ~ ~ V 1 ~ zt r.C. rx

Malarie

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Transmiterea locală a malariei cauzate de *Plas modium vivax* - comitatul Palm Beach, Florida, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2003:52:908-911.

Adjuik M, Babiker A, Garner P, Olliaro P, Taylor W, White N. Combinații de artesunat pentru tratamentul malariei: meta-analiză. *Lancet.* 2004:363:9-17.

Aronson NE, Sanders JW, Moran KA. În pericol: infecțiile ir forțele militare americane desfășurate. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1045-1051.

Baird JK, Hoffman SL. Terapia cu primachină pentru malarie. *Clin Infect Dis.* 2004:39:1336-1345.

Bruneel F, Gachot B, Wolff M. Regnier B, Danis M, Vachon F. Reapparirea febrei apelor negre la expatriații europeni pe termen lung în Africa: raport a 21 de cazuri și analiză. *Clin Infect Dis.* 2001:32:1133-1140.

Cockburn IA, Mackinnon MJ, O'Donnell A, et al. Un polimorfism al receptorului 1 al complementului uman care reduce resetarea *Plasmodiun. falciparum* conferă protecție împotriva malariei severe. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2004;101:272-277.

Dondorp A, Nosten F, Stepniewska K, Day N, White N. Artesunare versus chinină pentru tratamentul malariei severe cu falciparum: un studiu randomizat. *Lancet.* 2005:366:717-725.

[PubMed] Farcas GA, Soeller R, Zhong K, Zahirieh A, Cain KC. Test de reacție în lanț a polimerazei în timp real pentru detectarea și caracterizarea rapidă a malariei *cu Plasmodium falciparum rezistentă la clorochină* la călătorii întorși. *Clin Infect Dis.* 2006:42:622–627.

Greenwood BM, Hay K, Whitty CJ, Targett GA. Malarie. *The Lancet.* 2005;365:1487–1498.

Kockaerts Y, Vanhees S, Knockaert D, Verhaegen J, Lontie M, Peeter mans W. *Eur JEmerg Med.* 2001:8:287–290.

Kublin JG, Patnaik P, Jere CS și alții. Efectul malariei *cu Plasmodium falciparum* asupra concentrației de ARN HIV-1 în sângele adulților din zona rurală din Malawi: un studiu de cohortă prospectiv. *Lancet.* 2005:365:233-240.

Laufer MK, Thesing PC, Eddington ND și alții. Revenirea eficacității antimalarice a clorochinei în Malawi. *N Engl JMed.* 2006;355:1959-1966.

Marx A, Pewsner D, Egger M, et al. Meta-analiză: acuratețea testelor rapide pentru malarie la călătorii care se întorc din zonele endemice. *Ann Intern Med.* 2005:142:836-846.

McKenzie FE, Prudhomme WA, Magill AJ, și alții. Numărul de leucocite și malaria. *J Infect Dis.* 2005:192:323-330.

Mount AM, Mwapasa V, Elliott SR și alții. Afectarea imunității umorale la malaria *cu Plasmodium falciparum* în timpul sarcinii din cauza infecției cu HIV . *Lancet.* 2004:363:1860-1867.

Ochola LB, Vounatsou P, Smith T, Mabaso ML, Newton CR. Fiabilitatea tehnicilor de diagnostic în diagnosticarea și gestionarea malariei în absența unui standard de aur. *Lancet Infect Dis.* 2006;6:582-588.

Price RN, Uhlemann AC, Brockman A, et al. Rezistența la Mefl oquină la *Plasmodium falciparum* și creșterea numărului de copii ale genei *PFMDR1 . Lancet.* 2004:364:438-447.

Reyburn H, Mbatia R, Drakeley C, et al. Asocierea dintre intensitatea transmiterii și vârsta cu manifestările clinice și mortalitatea în cazul malariei severe *cu Plasmodium falciparum* . *JAMA.* 2005:293:1461-1470.

Shanks GD. Tratamentul malariei cu *falciparum* în era rezistenței la medicamente . *J Postgrad Med.* 2006:52:277-280.

Singh B, Kim Sung L, Matusop A și alții. Un mare accent pe aspectele naturale

Smithuis F, Kyaw MK, Phe O și alții. Eficacitatea și eficacitatea dihidroartemisininei-piperachinei versus artesunatului-meflochinei în malaria cu P. falciparum: o comparație randomizată deschisă. *Lancet.* 2006:367:2075-2085.

Williams TN, Mwangi TW, Wambua S, et al. Trăsătura anemiei falciforme și riscul de malarie cauzată de *Plasmodium falciparum și alte boli infantile. ,, Infect Dis.* 2005; 192:178-186.

Babezioză

Hatcher JC, Greenberg PD, Antique J, Jimenez-Lucho VE. Babesioză severă în Long Island: o analiză a 34 de cazuri și a complicațiilor acestora. *Clin Infect Dis.* 2001;32:1117-1125.

Homer MJ, Aguilar-Delfi n I, Telford SR 3rd, Krause PJ, Persing DH. Babesioză. *Clin Microbiol Rev.* 2000:13:451-469.

Krause PJ. Diagnosticul și tratamentul babesiozei. Infecții *zoonotice transmise prin vectori* . 2003:3:45-51.

Leishmania

Berenguer J, Gomez-Campdera F, Padilla B, et al. Leishmanioza viscerală (Kala-azar) la primitorii de transplant: raport de caz și revizuire. *Trans - plantație.* 1998:65:1401-1404.

Murray HW, Berman JD, Davies CR, Saravia NG. Progrese în leishmaniasis . *Lancet.* 2005;366:1561-1577.

Reithinger R, Mohsen M, Wahid M și alții. Eficacitatea termoterapiei în tratarea leishmaniozei cutanate cauzate de *Leishmania tropica* în Kabul, Afganistan: un studiu randomizat, controlat. *Clin Infect Dis.* 2005:40:1148-1155.

Rosenthal E, Marty P, del Giudice P, et al. HIV și infecția *cu Leishmania* : o analiză a 91 de cazuri, cu accent pe localizările atipice ale *Leishmaniei. Clin Infect Dis.* 2000:31:1093-1095.

Schwartz E, Hatz C, Blum J. Leishmanioza cutanată din Lumea Nouă la călători. *Lancet Infect Dis.* 2006:6:342-349.

Tripanosomiaza

Barcan L, Luna C, Clara L, et al. Transmiterea infecției cu *T. cruzi* prin transplant de ficat la un receptor nereactiv pentru boala Chagas. *Liver Transpl.* 2005:11:1112-1116.

Barrett MP, Burchmore RJ, Stich A, și alții. Tripanozomiazele. *Lancet.* 2003:362:1469-1480.

Rassi A Jr, Rassi A, Little WC. Boala de inimă a lui Chagas. *Clin Cardiol.* 2000:23:883-889.

Sinha A, Grace C, Alston WK, Westenfeld F, Maguire JH. Nosomiază cu tripa africană la doi călători din Statele Unite. *Clin Infect Dis.* 1999:29:840-844.

Tobler LH, Contestable P, Pitina L și colab. Evaluarea unui nou test imunosorbent legat de enzime pentru detectarea anticorpilor Chagas la

Helmintos intestinal

Bethony J, Brooker S, Albonico M, și alții. Helminți transmiși prin sol infecții: ascaridioză, trichuriază și anchilostoză. *Lancet.* 2006:367:1521-1532.

Crompton DW. *Ascaris* și ascaridoză. *Adv Parasitol* 2001;48:285-375.

Friis H, Mwaniki D, Omondi B și colab. Efectele suplimentării cu mai mulți micronutrienți și ale chimioterapiei cu mai mulți helminți asupra hemoglobinei: un studiu randomizat, controlat la elevi din Kenya. *Eur J Clin Nutr.* 2003:57:573-579.

Juan JO, Lopez Chegne N, Gargala G, Favennec L. Studii clinice comparative ale nitazoxanidei, albendazolului și praziquantelului în tratamentul - ascaridozei, trichuriazei și himenolepiazei la copii din Peru. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96:193-196.

Gunawardena GS, Karunaweera ND, Ismail MM. Factori socio-economici și comportamentali care afectează prevalența infecției *cu Ascaris* într-o plantație de ceai din zona joasă a Sri Lanka. *Ann Trop Med Parasitol* . 2004;98:615-621.

Estrongiloidiază

Keiser PB, Nutman TB. *Strongyloides stercoralis* la populația imunocompromisă. *Clin Micrbiol Rev.* 2004;17:208-217.

Ly MN, Bethel SL, Usmani AS, Lambert DR. Infecția cutanată *cu Strongyloidee stercoralis* : o prezentare neobișnuită. *J Am Acad Der matol.* 2003;49:S157-S160.

Marty FM, Lowry CM, Rodriguez M și alții. Tratamentul strongiloidozei diseminate la om cu o formulare veterinară parenterală de ivermectină. *Clin Infect Dis.* 2005;41:e5-e8.

Newberry AM, Williams DN, Stauff er WM, Boulware DR, Hendel-Paterson BR, Walker PF. Hiperinfecția cu Strongyloides se manifestă prin insuficiență respiratorie acută și sepsis gramnegativ. *Chest.* 2005; 128:3681-3684.

Sarangarajan R, Ranganathan A, Belmonte AH, Tchertko ff V. Infecția *cu Strongyloides stercoralis în SIDA. Îngrijirea pacienților cu SIDA, boli cu transmitere sexuală.* 1997:11:407-414.

Siddiqui AA, Berk SL. Diagnosticul infecției *cu Strongyloides stercoralis* . *Clin I*

Di 2001 33 1040-1047

Trichinoză

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Trichineloza asociată cu carnea de urs - New York și Tennessee, 2003. *MMWR Morl Mortal Wkly Rep.* 2004:53:606-610.

Bruschi F, Murrell KD. Noi aspecte ale trichinelozei umane: impactul noilor specii *de Trichinella . Postgrad Med J.* 2002;78:15-22.

Gelal F, Kumral E, Vidinli BD, Erdogan D, Yucel K. Erdogan N. Imagistică RMN ponderată cu difuzie și convențională în neurotrichinoză *Acta Radiol.* 2005;46:196-199.

Echinococoză

Balik AA, Basoglu M, Celebi F, et al. Tratamentul chirurgical al bolii hidatice hepatice: o analiză a 304 cazuri. *Arch Surg.* 1999;134:166-169.

Dervenis C, Delis S, Avgerinos C, Madariaga J, Milicevic M. Schimbarea conceptelor în gestionarea bolii hidatice hepatice. *J G astrointes, Surg.* 2005;9:869-877.

Kadry Z, Renner EC, Bachmann LM și alții. Evaluarea tratamentului și a urmăririi pe termen lung la pacienții cu echinococoză alveolară hepatică . *Br J Surg.* 2005:92:1110-1116.

Kern *P,* Bardonnet K, Renner E, și alții. Registrul european al echinococozei: echinococoza alveolară umană, Europa, 1982-2000. *Emerg Infec Dis.* 2003;9:343-349.

McManus DP, Zhang W, Li J , Bartley PB. Echinococoză. *Lancet.* 2003;362:1295-1304.

Stettler M, Fink R, Walker M, și alții. Efect paraziticid in vitro al zoxanidei de nita împotriva *metacestodelor din Echinococcus multilocularis. AntimicrobAgents Chemother.* 2003;47:467-474.

Cisticercoză

Del Brutto OH, Roos KL, Coffey CS, Garcia HH. Meta-analiză: Medicamente chisticide pentru neurocisticercoză: albendazol și praziquantel. *Ann Intern Med.* 2006;145:43-51.

Garcia HH, Pretell EJ, Gilman RH și colab. Un studiu privind tratamentul antiparazitar pentru reducerea ratei convulsiilor cauzate de cisticercoza cerebrală. *A Engl J Med.* 2004;350:249-258.

Garcia HH, Del Brutto OH. Neurocisticercoza: concepte actualizate despre o boală veche. *Lancet Aeurol.* 2005:4:653-661.

Singhi P, Jain V, Khandelwal N. Corticosteroizi versus albendazol pentru tratamentul leziunilor tomografice computerizate mici, cu contrast la copiii cu neurocisticercoză. *J Child Aeurol.* 2004;19:323-327.

Esquistosomiază

Gryseels B, Polman K, Clerinx J, Kestens L. Schistosomioza umană. *Lancet.* 2006;368:1106-1118.

Ross AG, Bartley PB, Sleigh AC și alții. Schistosomioză. *A Engl J Med.* 2002;346:1212-1220.

Talaat M, El-Ayyat A, Sayed HA, Miller FD. Apariția infecției *cu Schistosoma mansoni* în Egiptul de Sus: guvernoratul Giza. *Am JT rop Med Hyg.* 1999:60:822-826.

Whitty CJ, Mabey DC, Armstrong M, Wright SG, Chiodini P. Prezentarea și rezultatul a 1107 cazuri de schistosomiază din Africa diagnosticate într-o țară non-endemică. *Trans R Soc Trop MedH yg.* 2000:94:531-534.

Filarioză

Dunn IJ. Boli filariale. *Semin Roentgenol.* 1998;33:47-56.

Ramzy RM, El Setouhy M, Helmy H și alții. Efectul administrării anuale în masă a medicamentelor cu dietilcarbamazină și albendazol asupra filariazei bancroftiene în Egipt: o evaluare cuprinzătoare. *Lancet.* 2006:367:992-999.

Shah MK. Dirofilariaza pulmonară umană: o trecere în revistă a literaturii de specialitate. *South Med J.* 1999:92:276-279.

Tisch DJ, Michael E, Kazura JW. Opțiuni de chimioterapie în masă pentru controlul filariazei limfatice: o analiză sistematică. *Lancet Infec, Dis.* 2005;5:514-523.

Turner JD, Mand S, Debrah AY și colab. Un studiu clinic randomizat, dublu-orb, privind un tratament de 3 săptămâni cu doxiciclină plus albendazol și

Oncocercoză

Hall LR, Pearlman E. Patogeneza keratitei oncocerce (cecitate fluvială). *Clin Microbiol Rev* 1999;12:445-453.

Nguyen JC, Murphy ME, Nutman TB și alții. Oncocercoză cutanată la un călător american. *Int JDermatol.* 2005:44:125-128.

Udall DN. Actualizări recente despre oncocercoză: diagnostic și tratament. *Clin Infect Dis.* 2007:44:53-60.

Infecțiile zoonotice

13

Timp recomandat pentru finalizare: 2 zile

Frederick Southwick, MD

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *De ce a crescut frecvența infecțiilor zoonotice?*
2. *Cum se contractează boala Lyme și ce animal este responsabil pentru răspândirea acestei infecții?*
3. *Care este semnificația eritemului migrator și necesită tratament această leziune cutanată?*
4. *Ar trebui pacienții cu un titru pozitiv de anticorpi pentru boala Lyme și oboseală cronică tratați cu antibiotice?*
5. *Ce activități sunt asociate cu un risc mai mare de a contracta leptospiroză și de ce?*
6. *Cum se tratează rickettsioza exantematoasă și cât de repede ar trebui administrată terapia?*
7. *Ce sunt morulele și în ce boli se observă cel mai frecvent?*
8. *Ce microorganism cauzează limforeticuloza benignă și cum ar trebui tratată această infecție?*
9. *Pielea cărui animal prezintă un risc ridicat de a dezvolta bruceloză?*

Ca urmare a intensificării activităților în aer liber, a creșterii populațiilor de cerbi în apropierea zonelor urbane și a răspândirii locuințelor în medii mai rurale , contactul uman cu animalele și cu insectele vectori care răspândesc boli a devenit mai frecvent. Prin urmare , răspândirea naturală a infecției de la mamifere, altele decât oamenii, numită „transmitere zoonotică ” , a crescut semnificativ de la mijlocul anilor 1970 .

Infecțiile zoonotice reprezintă una dintre cele mai importante clase de boli infecțioase emergente. Prin combinarea noii înțelegeri a structurilor genomice ale agenților patogeni cu metode de detectare a reacției în lanț a polimerazei (PCR) extrem de sensibile și specifice , au fost identificate mai multe boli zoonotice recent descoperite (de exemplu , *Bartonella și Ehrlichia).*

■ SPIROCHETE

Boala Lyme

GRAVITATE POSIBILĂ

Se poate manifesta acut sau poate ***duce la*** *o infecție cronică care ocazional* ***amenință*** *viața.*

Epidemiologie

Boala Lyme este cea mai frecventă infecție transmisă de insecte în Statele Unite . Peste 10.000 de cazuri sunt raportate anual în Statele Unite între mai și septembrie. Cazurile sunt concentrate în trei zone ale Statelor Unite: nord-vestul (de la Massachusetts la Maryland) , Midwestul (în principal Wisconsin) și Vestul Îndepărtat (în principal California și Oregon). Boala Lyme se găsește și în regiunile temperate din Europa, Scandinavia, părți ale fostei Uniuni Sovietice , China, Coreea și Japonia . Copiii și adulții de vârstă mijlocie prezintă cel mai mare risc de a contracta această infecție . O altă boală, numită „ erupție cutanată asociată cu căpușele sudice” (STARI), care poate produce o erupție cutanată similară cu eritemul migrator, se găsește în Missouri și în regiunile de sud-est ale Statelor Unite. Această boală este cauzată de *Borrelia lonestari .*

Patogeneză

Boala Lyme este cauzată de spirocheta *Borrelia burgdorferi , cea* mai lungă și mai îngustă specie a genului *Borrelia , cu o* lungime de 20 până la 30 μm și o lățime de 0,2 până la 0,3 μm . Ca și alte spirochete, este microaerofilă .

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia, cauza și patogeneza bolii Lyme

1. Este cea mai frecventă boală transmisă de insecte în Statele Unite. Se găsește în

a) nord-estul Statelor Unite, Wisconsin, California și Oregon.

b) regiunile temperate din Europa, Scandinavia, fosta Uniune Sovietică, China, Coreea și Japonia.

2. Produsă de *Borrelia burgdorferi ,* o spirochetă microaerofilă, care poate crește într-un mediu Barbour-Stoenner-Kelly.

a) Exprimă lipoproteine la suprafața sa, ajutând microorganismul să supraviețuiască în gazdă.

b) Produce proteine care leagă fibronectina, antigen flagelar și două proteine de șoc termic care reacționează încrucișat cu proteinele umane.

3. Transmis de nimfa căpușei *Ixodes* . Se transmite de la căprioare la șoareci cu picioare albe și de acolo la oameni.

a) De mărimea unui pistrui, este adesea trecută cu vederea.

b) Trebuie să adere timp de 36 până la 48 de ore pentru a transmite spirocheta.

4. Începe în piele și apoi se răspândește.

5. Induce imunitate mediată celular și umorală . Poate supraviețui ani de zile în lichidul articular, sistemul nervos central și pielea oamenilor netratați.

și meticuloasă, dar poate fi cultivată in *vitro* folosind un mediu Barbour-Stoenner-Kelly. *B. burgdorferi* exprimă anumite - lipoproteine pe suprafața sa exterioară (numite Osp : acronim în limba engleză pentru „ proteine de suprafață externă ") care

, precum și în interiorul mamiferelor și păsărilor. Au fost descrise o proteină care leagă fibronectina , un antigen flagelar și două proteine de șoc termic . Acestea din urmă au o reacție încrucișată cu proteinele umane și pot juca un rol în dezvoltarea afecțiunilor reumatologice care sunt frecvent asociate cu boala Lyme tardivă .

La fel ca *Babesia , B. burgdorferi* este transmisă de căpușa *Ixodes scapularis . Alte* specii *de Ixodes* sunt responsabile de transmitere în vestul îndepărtat al Statelor Unite, în Europa și în Asia. Se consideră că creșterea incidenței bolii Lyme de la sfârșitul anilor 1980 este un rezultat al creșterii populației de cerbi în zonele suburbane . Cerbii și alte mamifere mari sunt gazdele căpușei adulte, dar nu joacă un rol direct în transmiterea spirochetei . Căpușa adultă Ixodes *nu transmite boala* Lyme oamenilor. Așa cum s - a observat la *Babesia* (vezi Capitolul 12) , infecția este răspândită la oameni de către tânăra nimfă *de Ixodes* .

Aceste căpușe minuscule supraviețuiesc în principal pe șoarecele cu picioare albe, dar pot fi găsite și pe alte rozătoare. Se atașează de oamenii care merg prin tufișuri sau iarbă înaltă. Deoarece nimfa are aproximativ dimensiunea unui pistrui mic , aceasta trece adesea nedetectată și este lăsată să rămână atașată timp de 36 până la 48 de ore, perioada necesară pentru transmiterea eficientă a infecției . Pe măsură ce căpușa se hrănește, spirochetele scapă din glandele salivare ale insectei pe pielea gazdei umane . Așa cum s-a menționat în legătură cu sifilisul primar, B. burgdorferi *se înmulțește* local în piele și, după o perioadă de incubație de 3 până la 32 de zile , începe să formeze o leziune eritematoasă circulară distinctivă, cu expansiune lentă, numită eritem migrator . Microorganismul se răspândește apoi în tot corpul .

În etapa de diseminare , microorganismul poate fi cultivat din sânge sau lichid cefalorahidian (LCR). Inițial, răspunsul imun este suprimat;
Cu toate acestea, în câteva zile sau săptămâni, imunitatea mediată celular este activată , iar macrofagele sunt stimulate să producă citokine proinflamatorii, factor de necroză tumorală și interleukina-1. În această perioadă , anticorpii imunoglobulinei M (IgM) și G (IgG) sunt generați rapid . Nivelurile de IgM ating de obicei un vârf între 3 și 6 săptămâni după infecția inițială ; nivelurile de IgG cresc treptat pe parcursul a câteva luni. Locurile de infecție sunt infiltrate de limfocite și plasmocite , iar dovezile vasculitei vaselor mici sunt adesea evidente. Cu toate acestea, în ciuda acestor răspunsuri imune, *B. burgdorferi* poate supraviețui ani de zile în lichidul sinovial , sistemul nervos și pielea pacientului netratat.

Manifestări clinice

CAZUL 13.1

Un tânăr a solicitat asistență medicală din cauza rigidității gâtului, durerilor de spate și a unei erupții cutanate pe picior. La examinare, s-a observat o leziune maculară eritematoasă, circulară, pe picior. Examinarea ulterioară a relevat o căpușă atașată pe celălalt picior, indicând o expunere recentă la căpușă. Căpușa a fost ulterior identificată ca fiind Ixodes pacificus *. Testul Western blot a arătat anticorpi IgG și IgM specifici* B. burgdorferi. *A fost tratat cu doxiciclină, iar simptomele sale s-au dispărut. (Adaptat după Murakami EK, Shojania N, Christi S, raport de caz pe internet.)*

Așa cum s-a descris în legătură cu sifilisul (vezi capitolul 9) , boala Lyme are trei stadii:

1. Infecție localizată precoce („boala Lyme primară")

Cazul 13.1 a prezentat eritem migrator, o caracteristică a bolii Lyme, observată la 90% dintre pacienți (Figura 13.1). Leziunea începe la aproximativ o lună după expunere sub forma unei macule roșii , opapulare, la locul mușcăturii de căpușă. Apoi se extinde pe parcursul a câteva zile , formând o margine plată, roșu aprins. Pe măsură ce leziunea se extinde , se curăță spre centru; în unele cazuri, locul capătă un aspect de ochi de bou. Cu toate acestea, la mulți pacienți, leziunea rămâne eritematoasă difuz . Eritemul migrator este de obicei mare, ajungând la o dimensiune medie de 15 cm (interval: 3 până la 70 cm). Acestea sunt în general localizate în zone calde și umede ale corpului , unde căpușele preferă să se hrănească (axile, spatele gâtului).

Figura 13.1. Eritem migrator. Observați eritematoza închisă la culoare din centru. *Vedeți imaginea color din placa 2.* genunchii și de-a lungul liniei centurii) . În ciuda dimensiunii , temperaturii ridicate și culorii aprinse, leziunile sunt de obicei nedureroase, dar pot provoca durere sau mâncărime .

2. Boala diseminată precoce („boala Lyme secundară")

La câteva zile după apariția eritemului migrator , pot fi observate mici leziuni inelare satelite.
Aceasta reflectă diseminarea precoce. De asemenea, în acest moment, pacienții prezintă adesea un sindrom asemănător viralului , constând în stare generală de rău, oboseală, mialgie, artralgie și cefalee. De asemenea, pot dezvolta limfadenopatie generalizată . O plângere frecventă este durerea migratoare la nivelul articulațiilor , tendoanelor , mușchilor și oaselor . La un procent semnificativ de pacienți, simptomele atribuite sistemului nervos și inimii se dezvoltă în această etapă .

Implicarea sistemului nervos . Spirocheta se disemineză frecvent inițial în sistemul nervos, producând o cefalee generalizată, severă, intermitentă. Dacă boala nu este tratată, aproape 10% din cazuri dezvoltă manifestări neurologice mai grave . Meningita Frank poate duce la rigiditate a gâtului și pleocitoză limfocitară a lichidului cefalorahidian (de obicei aproape 100 celule /mm³) , cu creșterea proteinelor în lichidul cefalorahidian și niveluri normale de glucoză . Deficitele nervilor cranieni pot însoți meningita , paralizia Bell fiind cel mai frecvent deficit de nerv cranian. Infiltrarea limfocitară a vaselor mici care iriga axonii poate produce degenerare axonală și neurită .

PUNCTE CHEIE

boala Lyme primară și secundară

1. Semnul distinctiv al bolii primare este eritemul migrator:
- a) Leziune eritematoasă maculară expansivă, pete centrală.
- b) Începe la o lună după mușcătura de gheară .
- c) Diametru mediu de 15 cm.
- d) Nedureros, poate provoca mâncărime.

2. Diseminarea este asociată cu leziuni mici, în formă de inel, și o boală asemănătoare răcelii.
- a) Implicarea sistemului nervos central poate provoca o durere de cap care apare și dispare. Limfocitele din lichidul cefalorahidian (100 celule/mm³) · deficitele nervilor cranieni (paralizia Bell) și neurita periferică sunt denumite colectiv sindromul Banworth .
- b) În cazul afectării cardiovasculare, spirochetele infiltrează miocardul, producând defecte de conducere în arterele periferice . Triada constând din meningită, deficite ale nervilor cranieni și radiculoneurită se numește sindrom Bannworth. Este raportat mai frecvent în Europa decât în Statele Unite .

Implicare cardiovasculară. Dintre pacienții netratați, 8% dezvoltă manifestări cardiace la câteva săptămâni după debutul bolii . Spirochetele pot infiltra direct miocardul, producând inflamație limfocitară . Defectele de conducere sunt cele mai frecvente , iar o electrocardiogramă trebuie solicitată la toți pacienții cu boală Lyme simptomatică . Blocul cardiac de gradul I este cel mai frecvent , dar se poate dezvolta și bloc cardiac de

gradul II și complet, rareori persistând mai mult de 7 zile și de obicei nenecesitând un stimulator cardiac . Miocardita mai severă , însoțită de insuficiență cardiacă congestivă , este mai puțin frecventă .

3. Boala cu debut tardiv („boala Lyme terțiară")

Boala tardivă se dezvoltă la luni sau chiar ani după infecția primară . Unii pacienți nu prezintă niciodată simptome în stadiile incipiente. Afecțiunile musculo-scheletice sunt cele mai frecvente în acest stadiu, dar pot apărea și afecțiuni neurologice , boli de piele și simptome sistemice .

Manifestări musculo-scheletice . Aproape 60 până la 80% dintre pacienții netratați prezintă simptome musculo-scheletice . Artralgie migratoare sau artrită francă care produce inflamația articulațiilor și afectează cel mai frecvent genunchii și alte articulații mari.

PUNCTE CHEIE

boala Lyme tardivă **sau terțiară** , mai rar , sunt afectate articulațiile mici . Punctul de aspirație articulară poate releva un număr de leucocite (WBC) între 500 și 110.000 /mm^3.[47] [48] [49] [50] [51]cu o predominanță a leucocitelor polimorfonucleare (PMN).
Prezența spirochetelor în lichidul articular poate fi detectată prin PCR la majoritatea pacienților , iar artrita se remite de obicei după terapia cu antibiotice .

Manifestări neurologice. Așa cum s-a menționat în legătură cu sifilisul , B. *burgdorferi* poate invada cortexul cerebral și poate produce encefalopatie cronică asociată cu tulburări cognitive, de somn și de dispoziție . De asemenea, pot fi observate modificări subtile ale limbajului . Lichidul cefalorahidian (LCR) poate releva niveluri crescute de proteine și titruri ridicate de anticorpi pentru B. *burgdorferi* . Pacienții pot dezvolta, de asemenea, neuropatii periferice care produc parestezii și dureri radiculare . Evaluarea
Aceste afecțiuni neurologice pot fi complexe, iar afecțiunile neurocognitive legate de fibromialgie sunt frecvent diagnosticate confundat cu boala Lyme a sistemului nervos central. Răspunsul la terapia cu antibiotice este variabil.

Alte manifestări. Acrodermatita atrofică cronică se poate dezvolta la ani de zile după eritemul migrator. Începe ca o leziune cutanată roșie aprinsă , care ulterior devine atrofică , asemănătoare sclerodermiei localizate . B. burgdorferi *poate* fi cultivată din aceste leziuni până la 10 ani de la apariția lor .
problemă foarte dificilă de gestionare la un procent mic de pacienți care prezintă durere și disconfort difuz, persistent. Unii pacienți cu boala Lyme dezvoltă un sindrom asemănător fibromialgiei ; alții pot prezenta un sindrom asemănător oboselii. Contribuția infecției cu B. burgdorferi la *aceste* afecțiuni rămâne controversată , iar mulți pacienți cu aceste afecțiuni nu prezintă ameliorări după terapia cu antibiotice .

Diagnostic

Deși *B. burgdorferi* poate crește *in vitro ,* culturile sunt rareori pozitive deoarece numărul de microorganisme din leziunile cutanate, sânge și LCR este foarte scăzut. Diagnosticul se bazează pe manifestările clinice și pe antecedentele de expunere probabilă la căpușe într -o zonă endemică , combinate cu teste serologice .
Atunci când se ia în considerare diagnosticul , este important să se țină cont de faptul că mulți pacienți cu boală Lyme confirmată neagă că ar fi fost mușcați de căpușe.

Testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) pentru boala Lyme utilizează *B. burgdorferi* ca antigen și detectează anticorpi IgG și IgM îndreptați împotriva spirochetelor. Titrurile acute și convalescente trebuie colectate la un interval de 2 până la 4 săptămâni. În stadiul incipient al bolii, un titru crescut de anticorpi este detectat doar la 60 până la 70% dintre pacienți. Prin urmare, titrurile negative în acest stadiu nu exclud boala Lyme.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul bolii Lyme

1. Culturile sunt rareori pozitive și nu sunt recomandate.
2. Diagnosticul se stabilește printr-o combinație de epidemiologie, manifestări clinice și serologie.
3. Mulți pacienți cu boala Lyme neagă că au fost mușcați de căpușe.
4. Testul imunosorbent legat de enzime (ELISA) detectează anticorpii imunoglobulinei G (IgG) și M (IgM):
   a) Nu se recomandă în prezența eritemului migrator clasic, care este patognomonic.

---

47 Boala simptomatică se dezvoltă la luni sau ani după boala primară.
48 Afecțiunile musculo-scheletice sunt cele mai frecvente:
   a) Artrita migratoare și artralgia
   b) Lichidul articular conține între 500 și 110.000 de celule/mm3 ·în principal celule polimorfonucleare.
   c) Pacientul se ameliorează de obicei cu antibiotice
49 Encefalopatia sistemului nervos central poate produce tulburări cognitive, de somn și de dispoziție.
   a) Niveluri crescute de proteine și anticorpi împotriva *Borrelia burgdorferi* în lichidul cefalorahidian
   b) Răspunsul la antibiotice este variabil.
50 Acrodermatita atrofică cronică, o infecție cronică a pielii, conține spirochete.
51 Se poate manifesta ca un sindrom similar fibromialgiei sau ca oboseală; controversat, antibioticele nu sunt de ajutor.

b) Titrurile crescute pot fi prevenite prin tratament antibiotic precoce.
c) IgM începe să crească la 2 săptămâni, scade la 2-3 luni.
d) IgG crește la 6 până la 8 săptămâni, persistă toată viața; un titru IgG negativ exclude o boală cu debut tardiv.
e) Rata fals pozitivă este de 3 până la 65%.

5. Se recomandă Western blot pentru a confirma toate testele ELISA pozitive.
a) Proteina OspC de 23 kDa și antigenul flagelar de 41 kDa sunt cele care prezintă cel mai frecvent o reacție încrucișată.
b) *Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor din SUA* au stabilit criterii stricte pentru un rezultat imunoblot *pozitiv . O* reacție încrucișată cu proteinele de șoc *termic Osp. Centrele* pentru Controlul și Prevenirea *Bolilor din SUA au* stabilit criterii stricte pentru interpretarea rezultatelor imunoblot.

Au fost descrise și alte teste de diagnostic , dar utilitatea lor nu a fost confirmată. Testele serologice sunt cele mai utile la pacienții suspectați de boală în stadiu incipient care nu prezintă eritem migrator sau la pacienții cu simptome de boală tardivă . Serologia negativă în stadiul incipient al bolii poate necesita teste ulterioare din cauza creșterii întârziate a titrurilor de anticorpi la unii pacienți. La cei suspectați de boală tardivă , un titru IgG negativ exclude practic diagnosticul .

Tratament

Pentru tratamentul bolii în stadiu incipient, amoxicilina sau doxiciclina administrate timp de 21 până la 28 de zile sunt la fel de eficiente (vezi Tabelul 13.1). Durata ideală a terapiei nu a fost stabilită, iar mulți medici optează pentru tratamentul mai lung . Acetilul de cefuroximă este o opțiune eficientă .
Eritromicina orală (250 mg la fiecare 6 ore) și azitromicina orală (500 mg zilnic) s-au dovedit a fi mai puțin eficiente .

Pentru boala diseminată cu paralizii izolate ale nervului cranian VI, leziuni multiple de eritem migrator sau cardită cu bloc cardiac de gradul I, atât doxiciclina, cât și ceftriaxona sunt eficiente. O reacție asemănătoare Jarisch-Herxheimer poate apărea la până la 15% dintre pacienți în primele 24 de ore de tratament în boala diseminată. La pacienții cu

Boala Lyme. De asemenea , terapia cu antibiotice poate preveni un răspuns anticorp complet, complicând și mai mult diagnosticul serologic . Din aceste motive, testele ELISA nu sunt recomandate pacienților cu eritem migrator clasic, deoarece leziunea este patognomonică pentru boala Lyme . Titrurile IgM încep să crească 2 săptămâni mai târziu , dar o creștere semnificativă poate să nu fie detectabilă timp de 6 până la 8 săptămâni. Nivelurile ating de obicei un vârf la 6 până la 8 săptămâni și scad pe parcursul a 2 până la 3 luni. Titrurile IgG cresc mai târziu , sunt detectabile pentru prima dată la 6 până la 8 săptămâni și ating un vârf la 4 până la 6 luni. Un titru IgG semnificativ persistă de obicei toată viața. Testele fals pozitive apar în 3 până la 5% din cazuri și sunt mai frecvente la pacienții cu sifilis , leptospiroză, malarie, endocardită bacteriană, infecții virale și boli ale țesutului conjunctiv.

Imunoblottingul este recomandat pentru verificarea tuturor testelor ELISA pozitive. Acest test detectează anticorpii din sânge îndreptați împotriva componentelor specifice ale polipeptidei *B. burgdorferi .* Sângele unui pacient infectat conține cel mai frecvent anticorpi îndreptați împotriva proteinei OspC de 23 kDa și a antigenului flagelar de 41 kDa , dar poate conține și ...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul și prevenirea bolii Lyme

1. Tratați boala în stadiu incipient cu amoxicilină sau doxiciclină timp de 21 până la 28 de zile.
2. Tratați boala diseminată caracterizată prin cardită ușoară (bloc cardiac de gradul întâi) sau paralizie de nerv șapte cu doxiciclină timp de 21 de zile sau ceftriaxonă intramusculară timp de 14 zile.
3. Meningita sau cardita cu bloc cardiac de grad înalt trebuie tratată cu ceftriaxonă sau penicilină intravenos timp de 14 până la 30 de zile.
4. Tratați cazurile de artrită cronică cu doxiciclină sau amoxicilină timp de 30 până la 60 de zile sau utilizați un regim terapeutic pentru meningită.
5. Faptul că nu există nicio ameliorare cu antibioticele sugerează un alt diagnostic.
6. Se recomandă antibioticele profilactice dacă o căpușă mică a fost atașată mai mult de 24 de ore sau dacă se găsește o căpușă angorjată.

Tabelul 13.1. Tratamentul antibiotic al infecțiilor zoonotice

Infecţie	Medicament	Doza	Eficacitate relativă	Comentarii
Boala Lyme incipientă	Amoxicilină sau doxiciclină	500 mg oral la fiecare 8 ore timp de 14 până la 21 de zile	Linia frontului	
	Cefuroximă	100 mg oral la fiecare 12 ore timp	Opțional	
Diseminat timpuriu	Doxiciclină sau ceftriaxonă	100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 14 până la 21 de zile		Reacție comună Jarisch-Herxheimer
Blocaj cardiac sau meningită	Ceftriaxonă sau penicilină G	2 g intravenos la fiecare 24 de ore timp de 14 până la 28 de zile		
Artrită cronică (durată 30 până la 60 de zile)	Doxiciclină sau amoxicilină, sau aceleași ca pentru blocul cardiac și meningită.	100 mg oral la fiecare 12 ore timp de 28 de zile 500 mg oral la fiecare 8 ore timp de 28 de zile		
Leptospiroză Serios (durată de 5 până la 7 zile) Ușor	Penicilină G sau ampicilină Ceftriaxonă Doxiciclină sau amoxicilină	1,5 x 10^6 U intravenos la fiecare 6 ore timp de 5 până la 7 zile 0,5 până la 1 g intravenos la fiecare 6 ore timp de 5 până la 7 zile 1 g intravenos la fiecare 24 de ore	Opțional	Reacție comună Jarisch-Herxheimer
Rickettsioza exantematoasă	Doxiciclină	100 mg PO sau IV la fiecare 12 ore timp de 3 zile după ce nu mai există febră. Copii <45 kg:	Linia frontului	O cură scurtă de doxiciclină produce leziuni minime dinților în curs de dezvoltare.
	Cloramfenicol	2,2 mg/kg per doză la fiecare 12 ore timp de 3 zile după ce a dispărut	Opțional	Pentru femeile - însărcinate
Tifos	Doxiciclină	100 mg po sau intravenos la fiecare 12 ore timp de 3 până la 5 zile după ce febra devine afebrilă Copii: la fel ca în cazul rickettsiozei exantematoase	Linia frontului	
	Cloramfenicol	500 mg po sau intravenos la fiecare 6 ore timp de 3 până la 5 zile după ce febra devine afebrilă	Opțional	
	Adăugați rifampicină în zonele cu tulpini	600 până la 900 mg oral la fiecare 24 de ore timp de 3 până la 5 zile după ce pacientul devine afebril		
Ehrlichioza și anaplasmoza	Doxiciclină	100 mg PO sau IV la fiecare 12 ore timp de 3 până la 5 zile după ce febra a dispărut La fel ca în cazul rickettsiozei		Este, de asemenea, preferat la copii
Febra Q	Doxiciclină plus Hidroxiclorochină	100 mg PO sau IV la fiecare 12 ore 200 mg oral la fiecare 8 ore		Adăugați hidroxiclorochină pentru endocardită
Bartonella Boala limfatică	Azitromicină sau claritromicină sau doxiciclină sau ciprofloxacină	500 mg PO o dată, apoi 250 mg 500 mg oral la fiecare 12 ore 100 mg oral la fiecare 12 ore 500 mg oral la fiecare 12 ore		Toate sunt la fel de eficiente
Boală gravă	Azitromicină plus rifampină	500 mg oral la fiecare 24 de ore 600 mg po sau intravenos la		Eficacitatea sa nu a fost dovedită

(Continuare)

Tabelul 13.1. Tratamentul antibiotic al infecțiilor zoonotice *(Continuare)*

Infecție	Medicament	Doza	Eficacitate relativă	Comentarii
Bruceloză	Doxiciclină plus rifampicină	100 mg oral la fiecare 12 ore	Linia frontului	Vedeți textul pentru durată
	Doxiciclină plus gentamicină	600 până la 900 mg oral la fiecare 12 ore	Opțional	Terapia cu o singură persoană medicament

cu meningită sau alte anomalii neurologice și la pacienții care prezintă cardită cu bloc cardiac de grad înalt , se recomandă administrarea intravenoasă de ceftriaxonă timp de 30 de zile sau o doză mare de penicilină . Pacienții cu artrită intermitentă sau cronică pot fi tratați cu un tratament foarte prelungit cu doxiciclină sau amoxicilină timp de 30 până la 60 de zile .

Există o problemă dificilă , deși mai puțin frecventă , de gestionare la pacientul care se plânge de simptome persistente în ciuda terapiei adecvate. Pacienții trebuie informați că simptomele pot persista până la șase luni după tratament. La pacientul ale cărui simptome persistă perioade mai lungi de timp , dovezile sunt rareori găsite.
Dovezi obiective ale recidivei . Terapia antibiotică repetată rareori ameliorează simptomele . Cea mai înțeleaptă cale de acțiune este reevaluarea, mai degrabă decât retratarea , deoarece cea mai probabilă explicație pentru lipsa de răspuns la terapie este diagnosticul greșit .

Prevenirea

Datorită publicității pe scară largă din jurul bolii Lyme, oamenii intră adesea în panică atunci când sunt mușcați de o căpușă. În zonele endemice , apelurile frenetice către medici sunt frecvente în lunile de vară. O abordare logică a gestionării mușcăturilor de căpușă reduce administrarea inutilă de antibiotice . Evaluarea riscului de a contracta boala Lyme necesită colectarea atentă de informații despre natura mușcăturii de căpușă .

Trebuie pusă următoarea întrebare:

- **Dimensiunea căpușelor.** Boala Lyme este răspândită în principal de nimfa *Ixodes scapularis.* Această căpușă este foarte mică , cam de mărimea unui pistrui mic . Căpușele mai mari sunt puțin probabil să transmită boala Lyme .
- **Atașare.** Dacă căpușa nu se atașează de piele, nu poate transmite boala. Probabilitatea de a fi mușcat de o căpușă poate fi redusă prin purtarea de pantaloni lungi și tricouri cu mânecă lungă atunci când se merge în zone cu tufișuri și iarbă înaltă . În zonele endemice , oficialii din domeniul sănătății publice recomandă ca, la întoarcerea dintr-o zonă în aer liber , oamenii să își verifice întregul corp pentru a depista posibila prezență a căpușelor. Îndepărtarea căpușelor înainte ca acestea să se atașeze este o măsură preventivă excelentă. Dacă se descoperă o căpușă atașată , trebuie estimată durata atașării . Dacă este mai mică de 24 de ore, riscul de transmitere a bolii este scăzut.
- **Îngrășare.** Dacă căpușa este îngrășată cu sânge, acest lucru sugerează o atașare prelungită și un risc mai mare de transmitere a bolilor .

Antibioticele profilactice constând într-o singură doză de doxiciclină orală (200 mg) în decurs de 72 de ore de la mușcătura de căpușă pot preveni dezvoltarea bolii Lyme. Incidența bolii Lyme este de aproximativ 1 la 100 în zonele cu un procent ridicat de căpușe purtătoare *de B. burgdorferi .* În aceste locații, profilaxia trebuie luată în considerare cu tărie. O abordare mai țintită a administrării antibioticelor profilactice unei persoane care raportează că are o căpușă mică atașată mai mult de 24 de ore sau care întâlnește o căpușă angorjată poate fi eficientă. La pacienții care nu îndeplinesc aceste criterii, o explicație detaliată a riscului și a progresiei naturale a bolii Lyme calmează de obicei pacientul în cauză .

LEPTOPIROZA

GRAVITATE POSIBILĂ

Poate provoca o boală sistemică care pune viața în pericol. Diagnosticul și tratamentul precoce reduc severitatea bolii.

Epidemiologie

Leptospiroza este rar diagnosticată în Statele Unite , cu excepția statului Hawaii , unde s -au raportat rate anuale de 128 la 100.000 de persoane . Leptospiroza se găsește la nivel mondial în climate temperate și tropicale. Infecția apare frecvent după uragane și inundații în America Centrală și de Sud și în insulele Caraibe. În zonele endemice , incidența leptospirozei este de 5 până la 20% anual .

Boala acută produce adesea simptome nespecifice care nu necesită niciodată asistență medicală , ceea ce explică incidența scăzută detectată prin studii de supraveghere pasivă. Câinii, bovinele, rozătoarele, amfibienii și reptilele pot fi infectate. Acestea adăpostesc frecvent Leptospira *în* tubii renali , excretă agentul patogen în urină și contaminează atât solul, cât și apa, unde...

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia leptospirozei

1. Se găsește în climate temperate și tropicale:
   a) Neobișnuit în Statele Unite, cu excepția Hawaii-ului.
   b) După o inundație, în special în America Centrală și de Sud și în insulele Caraibe.

2. Câinii, bovinele, rozătoarele și amfibienii elimină

Leptospira prin urină, contaminând solul și apa.
3. Cei care pun capcane, vânătorii, lucrătorii la fermele de lapte, persoanele care lucrează cu animale, medicii veterinari, militarii și persoanele care lucrează în canalizare sunt expuși riscului.
4. Activitățile în aer liber în apă dulce predispun la această boală.

Microorganismul poate persista timp de săptămâni sau luni. Printre oamenii expuși riscului de infecție se numără vânătorii și capcanele, lucrătorii la fermele de lapte, îngrijitorii de animale, medicii veterinari, personalul militar și lucrătorii din domeniul canalizării. Infecția a fost , de asemenea, legată de activități în aer liber în ape dulci, inclusiv plimbări cu barca, înotul , raftingul și canotajul sau caiacul recreativ. În orașe, oamenii pot fi expuși în mod accidental la urină de șobolan și câine .

Patogeneză

Leptospiroza este cauzată de *Leptospira interrogans ,* o spirochetă în formă de spirală cu 18 sau mai multe spirale.

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza leptospirozei

1. Produsă de *Leptospira interrogans ,* o spirochetă în formă de spirală, o aerobă obligatorie cu creștere lentă.
2. Pătrunde prin crăpături ale pielii sau prin pielea înmuiată după expunerea prelungită la apă, conjunctivă sau mucoase; mai rar, pătrunde în plămâni sub formă de aerosoli.
3. Se răspândește după ce trece prin sistemul limfatic și fluxul sanguin.
4. Suprafața exterioară este acoperită cu lipopolisaharidă (LPS). Toxina glicoproteică deteriorează celulele endoteliale.
5. aceștia sunt eliminați de macrofage. Ca și alte spirochete, este îngustă, cu o lățime de 0,1 µm și o lungime de 6 până la 12 µm și se vizualizează cel mai bine la microscop cu câmp întunecat . Leptospirele sunt aerobe obligatorii și cresc lent. Există peste 200 de serotipuri de *L. interrogans* , iar diferite serotipuri au o predilecție pentru diferite animale.

Aceste microorganisme pătrund în gazda umană prin tăieturi, abraziuni și piele înmuiată de expunerea prelungită la apă. Membranele mucoase și conjunctiva sunt alte puncte de intrare. Inhalarea picăturilor aerosolizate poate duce la invazie pulmonară . Odată ajunse în gazdă , spirochetele se răspândesc în sistemul limfatic și apoi intră în fluxul sanguin , diseminându-se în tot corpul. Peretele exterior al microorganismelor are un strat de lipopolisaharidă (LPS) care servește drept stimul antigenic principal . Spirocheta eliberează o toxină glicoproteică care înlocuiește acizii grași cu lanț mare . a celulelor endoteliale vasculare ale gazdei , producând degradarea pereților vasculari și scurgerea de lichid , ceea ce permite microorganismelor să scape din fluxul sanguin în țesuturi. Gazda generează anticorpi IgM și IgG îndreptați împotriva LPS-ului *din Leptospira* . Acești anticorpi sunt opsonine care facilitează fagocitoza de către macrofagele din sistemul reticuloendotelial și facilitează eliminarea microorganismelor din fluxul sanguin .

Manifestări clinice

CAZUL 13.2

Un bărbat în vârstă de 25 de ani s-a prezentat la spital cu febră și dureri de cap care sufereau de trei zile. Simptomele sale au început la trei zile după ce a terminat o cursă de supraviețuire de 12 zile alături de trei coechipieri în statul Sabah de pe insula Borneo, Malaezia. Cu o zi înainte de internarea sa, unul dintre coechipierii săi a fost internat în spital cu simptome similare.

Examenul fizic a relevat o temperatură de 37,9°C și o frecvență cardiacă de 90 de bătăi pe minut (regulată). Conjunctivele erau hiperemice, dar nu icterice. Chisturile limfatice nu erau palpabile și nu s-a observat nicio erupție cutanată. Examenul neurologic a fost normal.

Analizele de laborator au arătat un număr de leucocite de 13.100/mm³ cu 91% neutrofile; hemoglobină de 14,8 g/dl; număr de trombocite de 190.000/mm³ și bilirubină totală de 0,5 mg/dl. Enzimele hepatice au fost 63 UI/l [aspartat aminotransferază (AST)] și 66 UI/l [alanin aminotransferază (ALT)]. Lactat dehidrogenaza (LDH) a fost 420 UI/l; azotul ureic din sânge (BUN) a fost 12,5 mg/dl; iar creatinina a fost 0,9 mg/dl.

Minociclina intravenoasă a fost administrată în a treia zi de spitalizare, iar febra a scăzut după 48 de ore. Administrarea intravenoasă de minociclină a fost continuată timp de o săptămână, urmată de două săptămâni de doxiciclină orală. Serul în stadiul

anticorpii împotriva Leptospira *, dar analizele de sânge din stadiul de convalescență, două săptămâni mai târziu, au relevat o valoare de 1:160 a anticorpilor îndreptați împotriva* L. interrogans *serotipului* hebdomadis.

Investigațiile ulterioare au arătat că 51 dintre cei 78 de participanți au dezvoltat simptome compatibile cu leptospiroza. Activitățile au inclus drumeții în junglă, canotaj, caiac, rafting, scufundări, ciclism montan și explorare a peșterilor. Râurile locale erau inundate în momentul cursei. (Adaptat după Sakamoto M, Sagara H, Koizumi N, Watanabe H. Infect Agent Surveill Rep. *2001;22:5-6)*

Perioada de incubație pentru leptospiroză este de obicei de 5 până la 14 zile , dar poate dura până la 30 de zile . Severitatea bolii variază foarte mult și poate depinde de gradul de expunere și de serotipul care provoacă infecția .

ținne . Anumite serotipuri de vaci produc o boală
Unele cazuri sunt ușoare; altele (contractate de la șobolani) sunt mai predispuse la o formă severă a bolii. Boala simptomatică apare de obicei în două faze, faza bacteriemică și faza imunologică ; cu toate acestea, mai puțin de jumătate dintre pacienți prezintă de fapt o boală bifazică . Peste 90 % din cazuri sunt autolimitative, dar un procent mic prezintă o boală severă (uneori fatală) numită boala Weil .

Așa cum este ilustrat în cazul 13.2, debutul bolii este de obicei brusc. Simptomele pot include febră , frisoane , transpirații , dureri de cap, fotofobie și mialgie severă, însoțite de sensibilitate marcată la nivelul gambelor, coapse și mijlocul spatelui. Alte manifestări pot include epistaxis, tuse și iritații ale gâtului. Durerea abdominală acută poate semăna cu un abdomen acut. De asemenea, se pot dezvolta greață, vărsături și diaree . La examinare , vasele conjunctivale sunt frecvent proeminente din cauza dilatării vasculare . Se pot observa erupții cutanate tranzitorii. Fragilitatea capilară poate duce la leziuni maculare, maculopapulare, violacee, urticariene sau difuze, cu înroșire a pielii . În timpul fazei acute, *Leptospira* poate fi cultivată din sânge și lichid din sânge .

Remisia febrei poate preceda debutul celei de-a doua faze imune a bolii. Această fază poate dura de la 4 la 30 de zile . Hemoculturile pot deveni negative în acest moment. Se observă conjunctivită pronunțată, cu sau fără hemoragie, însoțită de fotofobie , durere retrobulbară, rigiditate cervicală, limfadenopatie difuză și hepatosplenomegalie. Meningita aseptică, cu sau fără simptome , este caracteristică acestei etape și este mediată imun . Limfocitele (<500/ mm³) se observă în LCR , împreună cu o creștere moderată a proteinelor (50 până la 100 mg/ml) și un nivel normal al glucozei.

Boala Weil se poate dezvolta după faza acută și constă în hemoragie, icter și insuficiență renală. Se poate dezvolta și pneumonită hemoragică .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice ale leptospirozei

1. Perioada de incubație este de 5 până la 14 zile, iar severitatea depinde de inocul și de serotip (serotipurile de șobolan sunt cele mai severe).

2. Există două faze la mai puțin de jumătate dintre pacienți:

a) Faza bacteriemică: debut brusc; febră, frisoane, cefalee, fotofobie și mialgie severă; dilatarea vaselor conjunctivale, sensibilitate marcată la nivelul gambelor, coapse și partea medie a spatelui; erupție maculară.

b) Faza imunologică (după 4 până la 30 de zile): - conjunctivită, fotofobie, durere retrobulbară, rigiditate cervicală, limfadenopatie difuză, hepatosplenomegalie și meningită aseptică cu limfocitoză în lichidul cefalorahidian.

3. Boala Weil este rară și gravă; mortalitatea este de 5 până la 40%.

a) Bilirubina directă crescută, ușoară creștere a fosfatazei alcaline, ușoară creștere a valorilor transaminazelor, combinată cu creșterea creatin-fosfokinazei.

b) Insuficiență renală însoțită de trombocitopenie

c) Pneumonie hemoragică

Icterul este cauzat de leziuni vasculare ale capilarelor hepatice fără necroză hepatocelulară semnificativă. Nivelurile transaminazelor rareori depășesc 200 U/l, iar un timp de protrombină crescut este mai puțin frecvent . Creatin fosfokinaza (CPK, fracția MM) , care reflectă leucemia, este frecvent disproporționat de mare în comparație cu valorile transaminazelor din sânge. Creșterile marcate ale bilirubinei conjugate sunt un semn distinctiv al afectării hepatice și pot atinge niveluri de 80 mg/dl, asociate cu creșteri ușoare până la moderate ale fosfatazei alcaline.

Constelația de bilirubină directă crescută, fosfatază alcalină ușor crescută și transaminaze ușor crescute , combinate cu un nivel crescut de CPK, ar trebui să ridice întotdeauna posibilitatea bolii Weil. Biopsia hepatică relevă hiperplazia celulelor Kupffer, însoțită de colestază . Arhitectura hepatică este de obicei intactă și se observă puține dovezi de necroză hepatică . Insuficiența renală acută este asociată cu oligurie și se dezvoltă de obicei în a doua săptămână de boală, în același timp cu icterul. Trombocitopenia poate însoți insuficiența renală în absența coagulării intravasculare diseminate . Biopsia renală arată nefrită interstițială acută și se poate observa glomerulonefrită cu complexe imune. Este posibil să se dezvolte o...

pulmonară în absența afectării hepatice sau renale . Această pneumonie hemoragică este de obicei asociată cu o tuse cu sânge , iar radiografia toracică relevă densități nodulare în lobii inferiori . Histopatologia relevă leziuni endoteliale capilare și hemoragie intraalveolară . Colapsul cardiovascular se poate dezvolta brusc. Rata mortalității pentru leptospiroza severă variază de la 5 la 40% .

Diagnostic și tratament

Chiar și în zonele endemice , diagnosticul clinic precoce al leptospirozei este dificil deoarece manifestările sunt adesea nespecifice . Leptospira *poate* fi cultivată *in vitro* pe un mediu special (Fletcher, Ellinghausen sau polisorbat 80). O creștere semnificativă poate fi detectată după 1 până la 2 săptămâni, dar poate dura până la 3 luni. Sângele, LCR-ul și urina sunt pozitive în primele 7 până la 10 zile de boală, iar urina rămâne pozitivă în timpul celei de-a doua și a treia săptămâni de boală.

Sensibilitatea culturii este scăzută și, prin urmare, diagnosticul trebuie efectuat, de obicei, prin măsurarea titrurilor de anticorpi în stadiile acute și de convalescență. Testul de aglutinare microscopică este cel mai specific test și permite identificarea anticorpilor din sânge pentru serotipuri specifice . Leptospirele vii sunt plasate pe o lamă și se prepară cea mai mare diluție de sânge în care se aglutinează peste 50 % din spirochete la microscop .

PUNCTE CHEIE

Despre diagnosticul și tratamentul leptospirozei

1. O cultură poate fi făcută din sânge, lichid cefalorahidian și urină. Interval scăzut.

2. Serologia este cea mai utilă.

a) Test de aglutinare microscopică (doar în laboratoarele de referință CDC): pozitiv la 2 săptămâni, crește la 3 până la 4 săptămâni (o creștere cu un factor de 4 sau mai mult este diagnostică), un titru peste 1:800 pe lângă simptome indică o boală activă, 1:200 este sugestiv.

b) Testul imunosorbent legat de enzime pentru anticorpii imunoglobulinei M este disponibil comercial și are o sensibilitate și specificitate bune.

3. Se tratează cu penicilină, ampicilină sau ceftriaxonă intravenos pentru boala severă și cu doxiciclină sau amoxicilină orală pentru boala mai ușoară.

4. Pentru profilaxie în zonele endemice, utilizați doxiciclină. Un rezultat al microscopiei în câmp întunecat este definit ca un titru pozitiv . Titrurile de anticorpi pot fi detectate încă din 3 zile după debutul bolii, dar de obicei durează 2 săptămâni și continuă să crească timp de 3 până la 4 săptămâni. O creștere a titrului cu un factor de 4 sau mai mult este definită ca confirmare serologică a leptospirozei. Un titru unic peste 1:800 combinat cu simptome adecvate este considerat un indicator al unei boli active, iar un titru unic de 1:200 sau un titru persistent de 1:100 este o dovadă sugestivă . Acest test este solicitant din punct de vedere tehnic și potențial periculos. Se efectuează numai în laboratoarele de referință CDC . Un test ELISA pentru anticorpii IgM este disponibil comercial și are o sensibilitate cuprinsă între 100 și 77% și o specificitate de 93 până la 98%. Metodele care utilizează PCR sunt în curs de dezvoltare , dar în prezent sunt doar experimentale .

Penicilina G, ampicilina sau ceftriaxona sunt recomandate - pentru boli severe. În bolile severe, tratamentul cu penicilină s-a dovedit a reduce durata bolii . Așa cum s-a menționat în legătură cu tratamentul altor spirochete, terapia poate fi asociată cu o reacție Jarisch- Herxheimer . Pentru leptospiroza ușoară, se poate administra doxiciclină sau amoxicilină orală . Când se anticipează expunerea în zonele endemice , profilaxia cu doxiciclină orală (200 mg zilnic) s -a dovedit a fi eficientă (vezi Tabelul 13.1) .

■ RICKETTSIA ȘI INFECȚII ASEMĂNĂTOARE

Familia Rickettsia cuprinde două genuri : *Rickettsia și Ehrlichia .* Aceste microorganisme sunt cocobacili mici, Gram-negativi (forme cocostice cu diametrul de 0,3 μm , forme bacilare de 0,3 x 1 până la 2 μm), al căror perete celular este format dintr-un strat sandwich de peptidoglican între două membrane lipidice . Sunt agenți patogeni intracelulari obligați .

Rickettsia pătrunde în organism prin fagocitarea celulelor gazdă . Unele tulpini (de exemplu, *Rickettsia rickettsii*) produc o fosfolipază care dizolvă membrana fagolizozomului care le închide, permițându -le să pătrundă în citoplasmă. Alte tulpini se înmulțesc și supraviețuiesc în fagolizozom prin blocarea eliberării enzimelor toxice în fagolizozom *(de exemplu* , speciile de Ehrlichia). Toate bolile

Rahitismul se transmite la oameni prin intermediul artropodelor : căpușe, acarieni , păduchi și purici.

Clinic , familia de boli cauzate de rickettsii a fost clasificată în patru grupe:

1. **Grupa rickettsiozei exantemice.** Aceasta include *R. rickettsii* (rickettsioza emică exantă) , *R. conorii (* rickettsioza emică exantă Conor), R. australis *(* tifosul din regiunea Queensland) , R. *sibirica* (tifosul nord-asiatic) și *R. akar* (rickettsioza variceliformă).
2. **Tifusul grupului.** Include *R. prowazekii (transmis prin păduchi* epidemii sau tifos și boala Brill-Z insser), *R. typhi* (tifus murin) și *Orienta tsutsuga-mushi* (trombidiază).
3. **Grupul *Ehrlichia* .** Acesta este alcătuit din *E. chaffeensis* [ehrlichioza monocitotropă umană (HME)], *Anaplasm phagocytophilum [* anaplasmoza granulocitotropă

umană (HGA)] și agenți patogeni umani mai rari , cum ar fi *E. ewin^ii , E. muris și Neorickettsia sennetsu .*

4. **O boală terminală, febra Q.** Nu se încadrează în niciuna dintre categoriile de mai sus. Este cauzată de Coxiella *burnetii .*

Febra maculară montană
ROCALL OSAS

GRAVITATE POSIBILĂ

Rickettsioza exantematoasă netratată poate fi fulminantă și fatală.

Epidemiologie

Rickettsioza exantematoasă (RMSF *) este cea* mai severă boală din grupul rickettsiozelor. Aceasta apare în Statele Unite, *Mexic* și America Centrală și de Sud . Deși a fost recunoscută pentru prima dată în Munții Stâncoși , boala este cel mai frecvent raportată în sud-estul și centrul-sud al Statelor Unite. Există, de asemenea, mici zone endemice pe Long Island și Cape Cod . În plus , au fost raportate cazuri în parcurile urbane .

Boala apare la sfârșitul primăverii și în timpul verii, anotimpurile în care căpușele se hrănesc. În sud, căpușa câinelui *(Dermacentoi variabilis) este vectorul principal ,* iar în statele din vestul statului Mississippi, termita *(Dermacentoi andersoni) este vectorul principal* . Un focar recent din Arizona a fost legat de căpușa maro comună *a* câinelui *(Rhipicephalus* sanguineus) .

Patogeneză

După ce căpușa s-a atașat de gazdă timp de câteva ore sau o zi , aceasta injectează rickettsia în derm. Odată expusă la temperaturi mai ridicate și la sânge de mamifere , *R. rickettsii* este activată și proliferează în piele. Microorganismul se află în citoplasma celulelor gazdă , unde se divide prin fisiune binară și ...

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologie și patogeneza rickettsiozei exantemice

1. Se găsește în Statele Unite, Mexic și America Centrală și de Sud.
   a) Mai frecvent în sud-estul și centrul-sud al Statelor Unite; se găsește și în Midwest.
   b) Este endemică în zonele din Cape Cod și Long Island și în unele parcuri urbane.
2. Se injectează în piele prin intermediul căpușelor de câine sau al căpușelor de lemn la sfârșitul primăverii și vara.
3. Se proliferează în piele și se răspândește prin fluxul sanguin.
   a) Supraviețuiește în citoplasma celulei gazdă; se răspândește de la o celulă la alta, producând plăci de celule necrotice.
   b) Provoacă sângerări la nivelul pielii, intestinelor, pancreasului, ficatului, mușchilor scheletici și rinichilor.

Se răspândește de la celulă la celulă printr -un mecanism similar cu cel utilizat de *Listeria monocytogenes .* Ambele microorganisme induc asamblarea filamentelor de actină ale celulei gazdă pentru a le propulsa spre periferia celulei , unde sunt ingerate de celulele adiacente , formând plăci de celule necrotice .

R. rickettsii conține proteine ale membranei externe - („Omps") și lipoproteine care stimulează imunitatea mediată celular , rezultând infiltrarea limfocitelor și macrofagelor . După înmulțirea în piele , microorganismul se răspândește prin fluxul sanguin, unde invadează preferențial celulele endoteliale vasculare . Deteriorarea celulelor musculare netede vasculare și endoteliale duce la vasculită, care poate afecta plămânii, inima și sistemul nervos central . Zone discrete de hemoragie pot fi găsite în aceste organe , precum și în piele, intestine, pancreas , ficat , mușchii scheletici și rinichi . Hemoragia duce frecvent la consumul de trombocite și trombocitopenie, dar coagularea intravasculară diseminată este mai puțin frecventă . Creșterea permeabilității vasculare și scurgerile de lichide duc la edem, niveluri scăzute de proteine din sânge, hipovolemie și șoc. Scăderea volumului intravascular poate induce secreția de hormon antidiuretic și hiponatremie . În cazuri severe , șocul poate precipita, de asemenea , necroză tubulară acută și insuficiență renală.

Manifestări clinice

CAZUL 13.3

O fetiță în vârstă de 7 ani s-a prezentat la camera de gardă din Oklahoma cu febră (39,3°C), stare generală de rău, dureri abdominale, greață și vărsături, care prezenta de 2 zile. A fost externată cu diagnosticul de gastroenterită virală. Patru zile mai târziu, s-a prezentat la o a doua cameră de gardă, acuzând febră persistentă, anorexie, iritabilitate, fotofobie, tuse, mialgii difuze, greață și vărsături.

La examenul fizic, s-au observat hepatosplenomegalie și o erupție papulară eritematoasă extinsă cu peteșii pe trunchi, brațe, picioare , palme și tălpi. Rezultatele de laborator au inclus un număr crescut de leucocite de 11.400/mm³ · un număr scăzut de trombocite de 19.000/mm³ ³ⁱ valori crescute ale enzimelor hepatice (AST: 279 UI/L; ALT: 77 UI/L). S-a inițiat administrarea

intravenoasă de doxiciclină pentru a trata suspiciunea de sindrom de detresă respiratorie (RDS), iar pacientul a fost internat în unitatea de terapie intensivă. Starea mentală a pacientului s-a deteriorat, iar pacientul a dezvoltat acidoză metabolică și insuficiență respiratorie. Pacientul a decedat la șase zile după vizita inițială la departamentul de urgență.

R. rickettsii *de 1:128 . Rickettsiile din grupul cu rickettsioză exantematoasă au fost detectate prin colorare imunohistochimică a probelor de autopsie din creier, piele, inimă, plămâni, splină și rinichi. În interviu, părinții au raportat că fetița se juca frecvent în zonele cu iarbă din apropierea casei lor. Nu observaseră recent o mușcătură de căpușă, dar văzuseră frecvent căpușe la câinii lor, iar membrii familiei le îndepărtau adesea manual. (Adaptat după CDC Fatal cases of Rocky Mountain fever in family clusters - three states, 2003.* MMWR Morb Mortal Wkly Rep. *2004;53:407-410).*

Așa cum este ilustrat în cazul 13.3, evoluția unei RMSF nerecunoscute și netratate poate fi fulminantă. Perioada de incubație este de 2 până la 14 zile după mușcătura de căpușă . Semnele și simptomele precoce ale acestei boli sunt nespecifice . Pacienții se plâng de febră, dureri de cap, stare generală de rău, mialgie și greață . Unii pacienți, în special copiii , prezintă dureri abdominale severe, ceea ce sugerează un diagnostic de colecistită, apendicită sau obstrucție intestinală (sau, ca în cazul 13.3, cu afecțiuni abdominale ușoare asemănătoare gastroenteritei virale).

erupție cutanată apare de obicei în decurs de 5 zile de la debutul bolii , iar în cazul 13.3, o erupție cutanată avertizează medicii .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice ale rickettsiozei exantematoase

1. Perioada de incubație este de 2 până la 14 zile.
2. Debut acut cu simptome nespecifice: febră, cefalee, stare generală de rău, mialgie și greață. Durerea abdominală poate semăna cu colecistita sau apendicita.
3. Erupția maculară, petesială, începe la glezne și încheieturi și se extinde la trunchi la 5 zile de la apariția simptomelor.
   a) O infecție „neexantematoasă" apare la 10% (de obicei, la persoanele în vârstă și cu pielea închisă la culoare).
   b) Urticaria sau o erupție cutanată pruriginoasă fac diagnosticul puțin probabil.
4. Alte simptome includ meningita aseptică, conjunctivita, hemoragiile oftalmoscopice și sindromul de insuficiență respiratorie acută în cazurile severe de boală.
5. Decesul survine între 8 și 15 zile dacă tratamentul nu este început în termen de 5 zile.

la posibilitatea unei RMSF. Cu toate acestea, la până la 10% dintre pacienți, o erupție cutanată poate să nu apară niciodată . Febra „ non-exantematoasă " se prezintă mai frecvent . Este mai frecventă la vârstnici și la persoanele cu pielea închisă la culoare. Pacienții solicită adesea asistență medicală înainte de apariția erupției cutanate și , prin urmare, ca și în cazul precedent, medicul poate să nu ia în considerare acest diagnostic . Leziunile nu provoacă mâncărime . De obicei, acestea...

Apar mai întâi pe glezne și încheieturi , răspândindu-se ulterior central la palme și tălpi. Inițial maculare sau maculopapulare, devin ulterior petesiale. Prezența leziunilor urticariene sau a unei erupții cutanate pruriginoase face ca RMSF să fie puțin probabilă .

Pe măsură ce boala progresează, cefaleea poate deveni o plângere mai pronunțată . Cefaleea poate fi însoțită de rigiditate a gâtului și fotofobie, sugerând meningită , iar lichidul cefalorahidian (LCR) poate conține limfocite sau leucocite polimorfonucleare (PMN), împreună cu niveluri crescute de proteine ; cu toate acestea, un nivel scăzut de glucoză în LCR este neobișnuit. Poate fi prezentă conjunctivită , iar un examen oftalmoscopic poate dezvălui manifestări de vasculită a vaselor mici (hemoragii în flacără și ocluzie arterială), congestie venoasă și edem papilar. Sindroamele respiratorii pot deveni proeminente, iar radiografia toracică poate dezvălui infiltrate alveolare sau... edem pulmonar, indicând dezvoltarea unui sindrom de se poate dezvolta și la nivelul degetelor ca urmare a ocluziei arteriolelor mici .

Constatările de laborator tind să fie nespecifice. Numărul periferic de leucocite poate fi normal, crescut sau scăzut. Trombocitopenia este frecventă în cazurile mai severe. Se pot observa creșteri ale ureei ureice și ale creatininei sanguine. Hiponatremia se dezvoltă la pacienții cu hipotensiune arterială . Nivelurile transaminazelor și bilirubinei pot fi crescute . Așa cum este ilustrat în Cazul 13.3, dacă nu se administrează terapia adecvată în primele 5 zile de boală simptomatică , RMSF poate progresa și duce la deces în decurs de 8 până la 15 zile .

Diagnostic

Datorită evoluției rapide a acestei boli și incapacității aproape tuturor laboratoarelor de a cultiva microorganismul, diagnosticul de RMSF se pune de obicei pe baza epidemiologiei și a manifestărilor clinice . Un procent semnificativ de pacienți neagă o mușcătură de căpușă, ceea ce face ca diagnosticul să fie deosebit de dificil . În primele zile , RMSF este foarte frecvent confundată cu un sindrom viral . Dacă penicilina sau o cefalosporină sunt prescrise incorect în această perioadă , erupția cutanată ulterioară cauzată de RMSF poate fi confundată cu o alergie medicamentoasă. Cefaleea severă și *anomaliile* LCR pot sugera meningoencefalită virală. Dezvoltarea leziunilor petesiale pe piele poate crește posibilitatea apariției meningococcemiei sau leptospirozei.

În lunile de primăvară și vară , pacienții din zonele endemice trebuie întotdeauna tratați pentru rickettsioză exantematoasă pe baza rezultatelor culturilor. Biopsia cutanată este utilă pentru

confirmarea diagnosticului . Colorația cu imunofluorescență utilizând anticorpi îndreptați specific împotriva *R. rickettsii* (sensibilitate 70% și specificitate 100%) poate fi utilă. Dacă trebuie inițiată administrarea de antibiotice pentru MRSF , biopsia cutanată nu este recomandată deoarece este dificil să se identifice microorganismele după începerea tratamentului . Titrurile de anticorpi din sânge în timpul stadiilor acute și de convalescență pot fi măsurate prin imunofluorescență, aglutinare cu latex sau fixare a complementului , iar o creștere semnificativă a titrului permite diagnosticul retrospectiv . Cu toate acestea , aceste teste nu sunt utile pentru gestionarea pacienților aflați în stare acută. Testul Weil -Felix, care detectează anticorpii reactivi încrucișați la *Proteus vulgaris,* nu este numai nespecific , ci și insensibil și nu mai este recomandat .

Tratament

Din cauza evoluției imprevizibile a RMSF , medicii din zonele endemice ar trebui să aibă un prag scăzut pentru inițierea terapiei cu doxiciclină sau tetraciclină la pacienții cu afecțiuni febrile nespecifice care durează mai mult de 2 zile în timpul primăverii sau verii. Boala răspunde rapid la terapia cu antibiotice , iar febra pacienților se rezolvă de obicei în 48 până la 72 de ore .

Terapia cu doxiciclină este tratamentul de elecție atât pentru adulți, cât și pentru copii (vezi Tabelul 13.1). Se raportează că tratamentele scurte cu doxiciclină provoacă leziuni minime dinților în curs de dezvoltare , dar beneficiile potențiale ale doxiciclinei sunt mult mai mari decât dezavantajele sale .

toxicidad potencial. El cloranfenicol se recomienda en e embarazo. Se debe continuar la terapia antibi ó tica por ad í as despu é s de que el paciente ya no tiene fi ebr e La mortalidad en los pacientes no tratados var í a depen diendo de la cepa y el in ó culo, pero en ediciones anterior es era de 22% en pacientes no tratados y de 6% en los que recibieron tratamiento durante los primeros 5 d í as de la aparici ó n de la enfermedad.

Alte boli rickettsiozale

Alte specii de rickettsii produc erupții cutanate și febră la om. *R. conorii are* o omologie ADN de 90% cu R. *rickettsii ș i* multe dintre aceleași proteine ; provoacă rickettsioza exantematoasă Conor . Această boală transmisă de căpușe se găsește în sudul Europei, Africa și Orientul Mijlociu și este clinic foarte similară cu febra rickettsială cu boală febrilă (RFFI) . La locul mușcăturii de căpușă se poate observa o escară neagră numită *pată neagră . Această leziune* este cauzată de leziuni endoteliale vasculare care produc necroză dermică și epidermică . O erupție maculo-papulară se dezvoltă în primele 3 până la 5 zile de la debutul bolii febrile; cu toate acestea,

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul rickettsiozei exantematoase

1. Un diagnostic prezumtiv trebuie pus pe baza epidemiologiei și a manifestărilor clinice.
2. Cultivarea nu este recomandată.
3. Biopsia cutanată cu imunofluorescență are specificitate ridicată. Nu se recomandă dacă s-au administrat antibiotice.
4. Serologia oferă un diagnostic retrospectiv : imunofluorescență indirectă, aglutinare cu latex sau fixare a complementului.
5. Poate fi confundată cu un sindrom viral, o alergie medicamentoasă și meningococemie.
6. Medicii din zonele endemice ar trebui să aibă un prag scăzut pentru tratament:
   a) Doxiciclină pentru adulți și copii
   b) Cloramfenicol pentru femeile însărcinate
7. O rată a mortalității de 22% a fost raportată la subiecții netratați și de 6% la subiecții tratați.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește alte forme de rickettsioză

1. Rickettsioza exantematoasă Conor este cauzată de *Rickettsia conorii ,* care este clinic similară cu rickettsioza exantematoasă:
   a) Formează o crustă neagră numită *pată neagră* la locul mușcăturii de căpușă.
   b) Se găsește în Europa, Africa și Orientul Mijlociu.
2. Febra africană a mușcăturii de căpușă este cauzată de *R. africae* (identificat anterior confundat cu *R. conorii*).
3. Rickettsioza variceliformă este cauzată de *R. akari,* transmisă de un acarian al șoarecilor care suge sânge.
   a) Produce o erupție papuloveziculară, care este adesea confundată cu varicela.
   b) În Statele Unite, boala se găsește în Boston, Pittsburgh și Cleveland, precum și în Arizona și Utah.
   c) Se găsește și în Mexic, Africa de Sud, Ucraina , Croația și Coreea.
   d) Este o boală autolimitativă, care răspunde rapid la tetraciclină sau doxiciclină.

Așa cum s-a menționat în legătură cu RMSF , unii pacienți nu dezvoltă escară neagră sau erupție cutanată .

R. africae produce, de asemenea, escare la locul mușcăturii de căpușă dură și, timp de 60 de ani , această infecție a fost confundată cu cea cauzată de *R. conorii .* Această boală, numită febră africană a mușcăturii de căpușă , se găsește în principal în zonele rurale din Zimbabwe, Africa de Sud și Caraibe de Est. Această boală este de obicei ușoară, dar poate fi asociată cu neuropatie persistentă .

Rickettsioza variceliformă, cauzată de *R. akari ,* este transmisă

de acarianul care suge sânge și care trăiește de obicei la șoareci; cu toate acestea, rareori mușcă oamenii. Atunci când - populațiile de șoareci sunt reduse prin campanii de exterminare , acarienii sunt mai predispuși să infesteze oamenii și să provoace boli. Rickettsioza variceliformă a fost raportată în zonele urbane din Statele Unite, inclusiv Boston, Pittsburgh și Cleveland, și a fost observată și în Arizona și Utah. Această boală nu este recunoscută de mulți medici din Statele Unite și este frecvent confundată cu varicela. Această boală a fost raportată și în Mexic , unde inițial poate fi confundată cu febra dengue. Rickettsioza variceliformă se găsește și în Africa de Sud , Ucraina , Croația și Coreea .

Perioada de incubație este de 10 până la 14 zile , iar boala este caracterizată prin dezvoltarea unei escare la locul mușcăturii de acarian și apariția bruscă a febrei , frisoanelor , mialgiei și durerilor de cap , urmată de o erupție cutanată care este inițial maculopapulară și ulterior devine papuloveziculară . Leziunile pot forma ulterior o crustă și se pot vindeca fără cicatrici. Numărul leziunilor cutanate variază și poate afecta fața, mucoasele, palmele și tălpile. Boala se vindecă spontan în 2 până la 3 săptămâni și nu este niciodată fatală. Tratamentul cu doxiciclină sau tetraciclină este asociat cu rezoluția simptomelor în 24 până la 48 de ore. Diagnosticul poate fi pus prin colorarea cu imunofluorescență a materialului bioptic al escarei , utilizând titruri de anticorpi în stadiile acute și de convalescență .

TIFOS

GRAVITATE POSIBILĂ

Pacienții pot deveni extrem de septici, pot dezvolta șoc și insuficiență organică și ***pot muri*** .

Acest grup de boli a fost numit *„ tifos ″* .
de *Rickettsie care* seamănă clinic cu febra tifoidă (vezi capitolul 8) .

Epidemiologie, patogeneză și manifestări clinice

R. prowazekii provoacă cea mai severă formă de tifos. Această boală a fost numită „tifos transmis de păduchi" și *„* tifos epidemic ″. Așa cum era de așteptat, păduchii se transmit de la persoană la persoană.

Păduchii adăpostesc concentrații mari de *Rickettsia* în tractul lor digestiv. Când păduchii infectați mușcă oamenii și ingeră sânge, aceștia defecează și, eliberând microorganisme din familia Rickettsia pe piele. Gazda, fără să știe, scarpină locul și inoculează fecalele infectate în rană sau în membranele mucoase. Această boală este cea mai frecventă în perioadele de război și foamete. În timpul celui de-al Doilea Război Mondial , tifosul transmis de - păduchi era frecvent în lagărele de concentrare din Europa de Est și Africa de Nord . De la sfârșitul anilor 1980 , infecțiile au fost raportate mai frecvent în Africa și mai rar în America Centrală și de Sud . Cazuri au fost rareori raportate în estul și centrul Statelor Unite. Se crede că aceste cazuri au fost transmise de păduchi sau purici de la veveriețele zburătoare.

Perioada de incubație este de aproape o săptămână , după care boala începe cu debutul brusc al febrei mari, durerilor de cap severe și mialgiei. Cefaleea retroorbitală și bifrontală apare brusc și nu dispare. Așa cum s-a menționat în cazul RMSF severă, necroza tisulară se dezvoltă ca urmare a vasculitei vaselor mici, un proces care afectează mai multe organe , inclusiv plămânii , ficatul , tractul gastrointestinal , sistemul nervos central și pielea. O erupție cutanată se observă la 60% dintre pacienți , începând de la trunchi și răspândindu-se în 24 până la 48 de ore. Leziunile sunt inițial maculare , dar progresează rapid către o formă maculopapulară și apoi către peteșii. Gangrena periferică se poate dezvolta ca urmare a ocluziei vaselor mici de sânge . Implicarea sistemului nervos central poate produce letargie și confuzie , iar în cazuri severe, pot apărea convulsii de tip grand mal și deficite neurologice focale . Tifosul transmis prin păduchi a fost asociat cu o rată a mortalității de 30 până la 70%.

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia, patogeneza și manifestările clinice ale tifosului

1. Tifosul transmis de păduchi, cauzat de *Rickett sia prowazekii,* este cea mai severă formă.

a) Transmiterea de la persoană la persoană prin păduchi, frecventă în timpul celui de-al Doilea Război Mondial.
b) Astăzi se găsește în Africa și, mai rar, în America Centrală și de Sud.
c) Se găsește ocazional în estul și centrul Statelor Unite, transmis prin intermediul păduchilor sau puricilor de la veveriețele zburătoare.
d) Produce vasculită în vasele mici, o erupție petețială pe pielea trunchiului, insuficiență multiplă de organe, gangrenă periferică și encefalită; mortalitate de 30 până la 70%.

2. Boala Brill-Zinsser este o reactivare a *R. prowazekii* , mai ușoară, dar similară cu boala primară.

3. Tifosul transmis de purici este cauzat de *R. typhi* . Această formă mai ușoară de tifos este întâlnită în întreaga lume.

4. Trombidiaza este cauzată de *R. tsutsugamushi* și este transmisă prin larve de acarieni (căpușe).

a) Se găsește în Japonia, Asia de Est, Australia și unele insule din Pacific.
b) Are un debut mai gradual; la jumătate dintre pacienți există o escară neagră la locul mușcăturii de căpușă; erupția cutanată este frecventă.

După infecția primară , *R. prowazekii* poate rămâne latent timp de decenii , reactivându-se din cauza stresului fizic sau psihologic , în special la persoanele în vârstă . Această formă reactivată de tifos se numește boala Brill-Zinsser și este similară ca prezentare clinică cu boala primară , cu excepția faptului că afecțiunea este mai ușoară . R. typhi , *responsabil* pentru tifosul transmis de purici (numit și tifos murin sau endemic) , produce, de asemenea , o formă mai ușoară a bolii și se găsește în întreaga lume. Prognosticul pentru boala Brill-Zinsser și tifosul transmis de purici este mult mai bun decât cel al tifosului primar transmis de păduchi; mortalitatea este mai mică de 5% pentru ambele boli.

O a treia formă de tifos, numită trombidiază, este cauzată de *R. tsutsugamushi .* Larvele de acarieni (numite de obicei căpușe) transmit această infecție . Aceste insecte se târăsc în vegetație și apoi se atașează de mamifere mici și de oameni în timp ce trec prin tufișuri. Această boală este cel mai adesea contractată de lucrătorii agricoli și personalul militar din zonele endemice . Trombidiază se găsește în Japonia , Asia de Est , Australia și insulele Pacificului de vest și de sud-vest . Perioada de incubație este similară cu cea a altor rahitism (6 până la 21 de zile) ; cu toate acestea, debutul este de obicei gradual, mai degrabă decât brusc . Cele mai frecvente simptome sunt durerile de cap, febra mare, frisoanele și anorexia . Limfadenopatia difuză , splenomegalia , conjunctivita și faringita sunt manifestări fizice . În prima săptămână de la debutul simptomelor , un procent mare de pacienți dezvoltă o erupție maculopapulară . La locul rahitismului se poate observa o escară neagră .

Diagnostic și tratament

Diagnosticul acestor boli febrile este prezumtiv și se bazează pe constatări clinice și epidemiologice . Titrurile de anticorpi acuti și de convalescență pot fi efectuate pentru forme specifice de *Rickettsia* și pot fi utilizate pentru a stabili un diagnostic retrospectiv . Colorația cu imunofluorescență a escarei primare (unde este disponibilă) poate oferi un diagnostic mai rapid. Testul de aglutinare Weil - Feli pentru Proteus , odinioară popular , *nu mai* este *recomandat* din cauza sensibilității sale scăzute și a lipsei de specificitate.

Tratamentul pentru toate formele de tifos este identic cu cel pentru grupul rickettsiilor exantematice : doxiciclină sau doramfenicol (vezi Tabelul 13.1). Terapia trebuie, în general, continuată timp de 3 până la 5 zile după ce febra dispare . În unele regiuni în care s-a dezvoltat rezistență la antibiotice , rifampicina administrată oral (600 până la 900 mg zilnic) poate fi mai eficientă . Tratamentul precoce întrerupe răspunsul anticorpilor și, în consecință, poate apărea recidivă după finalizarea tratamentului . Pacienții răspund bine la reluarea tratamentului.

EHRLIQUIA

POSIBLE GRAVEDAD

Puede producir una enfermedad multisistémica grave que no suele ser fatal.

Existen dos formas de ehrliquiosis: ehrliquia monocítica humana (HME) causada por *Ehrlichia chaffeensis,* y anaplas- mosis granulocítica humana (HGA), causada por *Anaplasm¿ phagocytophilum.*

Epidemiología

Ambas especies de *Ehrlichia* se transmiten a los humano; por medio de las garrapatas y la naturaleza estacional de estas enfermedades es idéntica a la de otras transmitidas poi las garrapatas. Casi todos los casos de ehrliquiosis humané monocitotrópica se relacionan con picaduras de la garra pata *Amblyomma americanum.* Ésta también infesta a los venados de cola blanca, el receptor natural de *E. chaffeensis* Esta enfermedad es muy común en el sureste de Estados Unidos y los índices de ataque se han estimado que son de 5 por población de 100 000; sin embargo, en ciertas áreas endémicas, se han reportado incidencias tan altas como de 660 por población de 100 000. Además de los excursionistas y las personas que trabajan al aire libre, los golfi stas están er riesgo de contraer esta enfermedad.

La anaplasmosis humana granulocitotrópica se reportó por primera vez en 1994 y, por tanto, está evolucionando la comprensión de su epidemiología. Hasta la fecha, los casos se han relacionado con las picaduras de la garrapata *Ixodes scapularis,* la misma que transmite los patógenos que producen la enfermedad de Lyme y la babesiosis. Se han informado casos en California, Minnesota, Winsconsin, Massachusetts, Connecticut, Nueva York y Florida.

Patogénesis

Una vez que el microorganismo se inocula en la piel poi medio de la garrapata, éste entra en el sistema linfático y el fl ujo sanguíneo. *E. cha ff eensis* pre fi ere invadir los macró- fagos y los monocitos; menos comúnmente, entra en los linfocitos y ocasionalmente en los leucocitos polimorfonu- cleares. Una vez fagocitado por estas células *E. cha ff eensis* permanece en los fagosomas, donde sobrevive inhibiendo la fusión de los lisosomas que liberan los productos tóxicos que normalmente matan a los patógenos invasores. Además, este microorganismo bloquea los caminos de transducción de la señal que incitan la producción de interferón Y y simultáneamente regula hacia arriba los genes de citocina importantes para la generación de la respuesta infl amatoria. Por último, induce una agrupación de los receptores de transferrina en la membrana del fagolisosoma, permitién- dole competi efectivamente por el hierro, un nutriente vital para e crecimiento bacteriano. Conforme las bacterias se dividen por fusión binaria, se agrupan, formando inclusio- nes intracelulares llamadas mórulas. *Anaplasma phagocyto philum* invade principalmente los PMN (también llamados neutrófi los o granulocitos) y usa estrategias similares a las de *E. chaff eensis* para sobrevivir dentro de tales células. Ambo patógenos no sólo invaden los leucocitos periféricos, sino que infectan la médula espinal, produciendo una alteración de los procesos de maduración normales y bloqueando la

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul tifosului

1. Un diagnostic prezumtiv trebuie pus pe baza constatărilor clinice și epidemiologice.
2. Sunt disponibile titruri de anticorpi; colorarea cu imunofluorescență a leziunii primare este utilă.
3. Aglutinarea Weil-Felix a *Proteus nu mai este recomandată.*
4. Se tratează cu doxiciclină sau cloramfenicol; pacientul poate recidiva, așadar este necesar un nou tratament.

1. Ehrlichioza monocitotopică umană este cauzată de *Ehrlichia chaffeensis.*
   a) Transmisă prin intermediul căpușei *Amblyoma americanum* găsită la cerbii cu coadă albă.
   b) Comun în sud-estul Statelor Unite; excursioniștii sioniști , persoanele care lucrează în aer liber și jucătorii de golf sunt expuși riscului.
2. Anaplasmoza granulocitotropă umană este cauzată de *Anaplasma phagocytophilum.*
   a) Transmis de *Ixodes* , aceeași căpușă care transmite boala Lyme și babesioza.
   b) Se găsește în California, Minnesota, Wisconsin, Massachusetts, Connecticut, New York și Florida.

PUNTOS CLAVE

Sobre la epidemiología y la patogénesis de la ehrliquiosis

Manifestări clinice

CAZUL 13.4

Un bărbat alb, în vârstă de 49 de ani, s-a prezentat la spital cu febră şi stare generală de rău, evoluate de două săptămâni. Febra a evoluat treptat şi a fost asociată cu dureri de cap generalizate. Medicul său de familie i-a prescris trimetoprim-sulfametoxazol pentru suspiciunea de sinuzită, dar starea acestuia nu s-a ameliorat. Febra a crescut între 39,4 şi 40°C, durerea de cap generalizată a persistat şi a apărut o tuse seacă.

Istoricul epidemiologic a indicat că pacientul era un vânător pasionat şi vânase cu tatăl său în mai multe ocazii în ultimele două luni. Acesta a raportat o expunere semnificativă la căpuşe. Tatăl său a decedat în spital din cauza unei pneumonii asemănătoare gripei, care a apărut concomitent cu boala sa actuală.

În departamentul de urgenţă, pacientul s-a prezentat cu febră de 39,4°C, puls de 96 de bătăi pe minut, frecvenţă respiratorie de 22 de respiraţii pe minut şi tensiune arterială de 144/60 mmHg. Arăta septic, era oarecum letargic şi neatent. Au fost prezente hemoragii conjunctivale bilaterale. S-a observat limfadenopatie cervicală sensibilă, dar gâtul era suplu. S-au observat leziuni maculare hiperpigmentate pe partea anterioară a bărbiei, dar nu au existat dovezi ale unei muşcături de căpuşă.

Testele de laborator au arătat un ***hematocrit*** *de 34,0 %, un număr de trombocite de 61.000/mm³ şi un număr de leucocite periferice de 3.600/mm³ cu 66,0 % leucocite polimorfonucleare (PMN), 17% limfocite şi 16,0 % monocite. Nu s-au observat morule pe un frotiu de sânge. Natriul seric a fost de 125 mEq/l; AST a fost de 185 U/l; iar ALT a fost de 151 U/l. Două hemoculturi nu au arătat creştere . Hemoleucograma completă (CBC) a fost de 205 leucocite (2% PMN, 78% limfocite, 20% monocite), 0 globule roşii, proteine totale de 139 mg/dl şi glucoză de 153 mg/dl. O radiografie toracică a fost în limite normale.*

Pacientul a fost tratat cu doxiciclină, iar febra a scăzut în 48 de ore. La o săptămână după externarea din spital , titrurile sale sanguine de IgG şi IgM au fost testate pozitiv pentru E. chaffeensis.

Cazul 13.4 reprezintă o prezentare clasică a ehrlichiozei monocitotrope umane . Ambele forme de ehrlichioză au perioade de incubaţie de aproximativ 7 zile . Ehrlichia *variază* în severitate , iar ratele de mortalitate de aproape 5% au fost raportate pentru ambele boli. Manifestările tind să fie mai severe la pacienţii vârstnici şi imunocompromişi.

La fel ca rickettsioza, ehrlichioza este o boală multisistemică . Ambele forme de *Ehrlichia* Acestea se prezintă cu un debut treptat de febră, frisoane , dureri de cap, mialgie, anorexie şi stare generală de rău. Forma monocitotropă poate duce la insuficienţă respiratorie, insuficienţă renală şi meningoencefalită. Este foarte probabil ca tatăl pacientului din cazul 13.4 să fi decedat din cauza complicaţiilor respiratorii ale ehrlichiozei. Rigiditatea gâtului, starea mentală deprimată, coma şi convulsiile sunt însoţite de limfocitoză în LCR şi creşterea proteinelor în LCR . Cazul 13.4 a prezentat o stare mentală deprimată şi constatări tipice în LCR . Forma granulocitotropă poate fi , de asemenea, asociată cu insuficienţă respiratorie. A fost descrisă şi rabdomioliza . Meningoencefalita nu a fost descrisă în anaplasmoza granulocitotropă . Unii pacienţi cu forma HGA au dezvoltat infecţii oportuniste fatale. Hipotensiunea arterială se poate dezvolta la oricare dintre infecţii şi poate semăna cu alte forme de sepsis gram-negativ. O erupţie maculară, maculopapulară sau peteşială se observă la 30 până la 40% dintre pacienţii cu HME, dar doar la 2 până la 11% dintre pacienţii cu HGA.

Trombocitopenia este o constatare proeminentă în ambele boli, iar această constatare, combinată cu epidemiologia , a sugerat cu tărie diagnosticul de ehrlichioză în cazul 13.4. Numărul de trombocite este scăzut (50.000 până la 140.000/mm³) la majoritatea pacienţilor . Numărul de trombocite poate scădea sub 20.000/mm³ în bolile severe şi este asociat cu sângerări gastrointestinale . Leucopenia (1.300 până la 4.000/mm³) este, de asemenea, o constatare frecventă; numărul de neutrofile şi limfocite periferice (sau ambele) este scăzut în HME . În forma granulocitotropă , predomină neutropenia şi este frecvent asociată cu o deplasare la stânga şi limfocitoză relativă. Aşa cum s-a observat în cazul 13.4, niveluri crescute ale transaminazelor (AST şi ALT) se găsesc la aproape toţi pacienţii.

Diagnostic şi tratament

Dacă se ia în considerare un diagnostic de Ehrlichia , *coloraţiile* Wright din sângele *periferic* şi frotiurile de tip buffy coat trebuie examinate cu atenţie pentru a depista prezenţa morulelor . Aceste incluziuni intracelulare sunt observate în monocitele periferice doar la un procent mic de pacienţi cu HME, dar în HGA, morule de granulocite pot fi identificate la 25 până la 80% dintre pacienţi (Figura 13.2). Procentul de granulocite care conţin morule variază de la 1 la 44%, cu niveluri mai ridicate de invazie intracelulară la pacienţii vârstnici.

În aceste boli, tehnicile de cultură sunt impracticabile şi insensibile, iar metodele PCR rămân experimentale . Ca şi în rickettsioză, testele serologice de sânge în stadiile acute şi convective

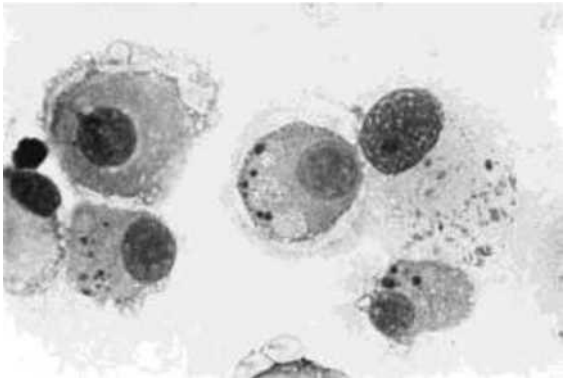


Figura 13.2. Morule găsite într-o infecție cu anaplasmoză granulocitotropă umană cauzată de *Anaplasma phagocytophilum. Vezi imaginea color de pe placa 2.*

Plasma convalescentă este metoda obișnuită de diagnostic . Anticorpii au nevoie de obicei de 2 până la 3 săptămâni pentru a atinge niveluri detectabile. Testele de imunofluorescență sunt disponibile la laboratoarele de stat și la CDC. Valorile mai mari de 1:64, combinate cu o creștere de cel puțin un factor de patru între sângele acut și cel convalescent, sunt considerate diagnostice .

testele *in vitro* confirmă că *Ehrlichia și Anaplasma sunt sensibile la tetracicline.* Experiența clinică sugerează că și cloramfenicolul, administrat oral sau intravenos (500 mcg de patru ori pe zi) , este eficient , deși testele *in vitro* nu au demonstrat o activitate anti- *Ehrlichia semnificativă* pentru acest medicament. Din cauza acestor preocupări, doxiciclina este preferată cloramfenicolului la copii (vezi Tabelul 13.1).

COXIELLA BURNETII

GRAVITATE POSIBILĂ

Febra Q este de obicei o boală autolimitată; cu toate acestea, ocazional, pacienții dezvoltă endocardită din cauza febrei Q și ***decedează*** .

Epidemiologie

Principalele gazde ale *C. burnetii ,* cauza febrei Q, sunt animalele de fermă: oi, capre și bovine. Animalele de companie, pisicile și câinii, pot, de asemenea, să transmită microorganismul. Mamiferele elimină agentul patogen în...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice, diagnosticul și tratamentul ehrlichiozei

1. Perioada de incubație este de 7 zile, iar rata mortalității este de 5% (în principal la persoanele în vârstă și la cele cu sistem imunitar slăbit).

a) Apariție treptată a febrei, frisoanelor, durerilor de cap, mialgiei, anorexiei și stări de rău.
b) Formă monocitară severă: insuficiență respiratorie , insuficiență renală și meningoencefalită (limfocitoza se observă în lichidul cefalorahidian).
c) Formă granulocitară severă: insuficiență respiratorie , rabdomioliză și neutropenie, rezultând sepsis gram-negativ.
d) Erupție maculară, peteșială în 30 până la 40% din cazurile de formă monocitară, dar în 2 până la 11% din cazurile de formă granulocitară.

2. Diagnosticul este prezumtiv în aproape toate cazurile.

a) Trombocitopenia și leucopenia sunt frecvente (neutropenia sub formă granulocitară).
b) Se observă creșteri moderate ale transaminazelor.
c) Morulele sunt mai puțin frecvente în frotiurile de sânge periferic în forma monocitară, frecvente în forma granulocitară.
d) Serologia retrospectivă stabilește diagnosticul.

3. Se tratează cu doxiciclină. Cloramfenicolul nu are - activitate *in vitro* și, prin urmare, doxiciclina este recomandată și la copii.

Urina, fecalele și produsele lor de naștere. Transmiterea are loc cel mai adesea în timpul nașterii ; microorganismele sunt aerosolizate din placentă și inhalate de oameni. *C. burnetii este* rezistent la secetă și poate supraviețui perioade lungi de timp în mediu, iar particulele purtate de vânt pot fi inhalate la săptămâni după naștere . Febra Q este mai puțin frecventă în Statele Unite , cu 20 până la 60 de cazuri raportate anual. Epidemiile apar la nivel mondial , dar pot fi trecute cu vederea din cauza semnelor și simptomelor nespecifice ale acestei boli. Un număr semnificativ de cazuri au fost raportate în Spania , Franța , Anglia , Australia și Canada . În unele zone , incidența febrei Q a fost estimată la 50 la 100.000 de persoane .

Patogeneză

C. burnetii este un mic tij pleomorf (0,3 până la 1 pm), al cărui perete celular prezintă multe asemănări cu

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia și patogeneza febrei Q

1. Boala este mai puțin frecventă în Statele Unite și este observată mai frecvent în Spania, Franța, Anglia, Australia și Canada.

2. Cel mai adesea se transmite prin intermediul animalelor de fermă: oi, capre și vaci.

a) Microorganismul este excretat prin urină, fecale și produse din nașterea animalelor.
b) Placenta este extrem de infecțioasă, iar microorganismele aerosolizate supraviețuiesc perioade lungi de timp.

3. *Coxiella burnetii* este o bacterie mică, pleomorfă, gram-negativă, în formă de tijă, care își modifică lipopolisaharidele exterioare:

a) Antigene externe de faza II în mediu.
b) Antigenele externe sunt în faza I atunci când infectează gazda.

4. Pătrunde în gazdă prin tractul respirator și supraviețuiește în fagolizozomii macrofagelor.

a) Induce infiltrarea celulelor mononucleare, formarea de granuloame în ficat.
b) Produce zone de necroză focală și hemoragie.

Tije Gram- *negative . Deși acest agent patogen* a fost clasificat inițial în familia rickettsiilor, secvențierea ADN-ului a indicat faptul că microorganismul este mai strâns înrudit cu *Legionella* și *Francisella și* este o proteobacterie. Acest microorganism este capabil să își modifice antigenele LPS ca răspuns la condițiile de mediu. În mediul extern, microorganismul are de obicei antigene LPS de fază II; cu toate acestea , în gazda invadatoare , are loc o modificare a antigenelor de fază I.

C. burnetii infectează gazda în principal prin tractul respirator. Particulele infecțioase sunt inhalate și fagocitozate de macrofagele pulmonare, unde supraviețuiesc și cresc în mediul acid al fagolizozomului. Capacitatea acestui microorganism de a se ascunde în aceste compartimente poate explica de ce febra Q cronică este atât de dificil de vindecat cu antibiotice . Infecția pulmonară induce infiltrarea celulelor mononucleare și poate produce zone de necroză focală și hemoragie. Infecția se poate răspândi la ficat , ducând la formarea de granuloame. La pacienții cu valve cardiace afectate , C. burnetii *poate* supraviețui *perioade* lungi de timp și poate provoca infecții cronice .

Manifestări clinice

Perioada de incubație este de aproximativ 3 săptămâni în aproape toate cazurile. Simptomele sunt frecvent foarte ușoare sau chiar absente. Când sunt raportate simptome , majoritatea pacienților dezvoltă o boală autolimitativă, asemănătoare răcelii. Debutul febrei este de obicei brusc și este asociat cu dureri de cap și mialgie. Unii pacienți se plâng de tuse seacă , iar la examinarea toracică pot fi detectate câteva crepitături. Radiografia toracică sugerează o pneumonie virală cu infiltrate bilaterale ușoare în lobii inferiori . Ocazional , pacienții pot dezvolta sindrom de detresă respiratorie acută sau revărsate pleurale. Hepatita poate fi asimptomatică sau asociată cu anorexie și stare generală de rău. Nivelurile transaminazelor sunt crescute , dar icterul este mai puțin frecvent . Biopsia hepatică dezvăluie de obicei granuloame în formă de gogoașă, constând dintr-o vacuolă lipidică înconjurată de un inel fibrinoid . Alte manifestări mai puțin frecvente includ o erupție maculopapulară (10% dintre pacienți), miocardită și pericardită (1%) și meningită sau encefalită (1%).

Se dezvoltă o infecție cronică , care persistă mai mult de 6 luni la aproape 5% dintre pacienți, afectând în principal inima și producând simptome de endocardită bacteriană subacută. Cu toate acestea , hemoculturile convenționale sunt negative. Aproape toate cazurile de endocardită se dezvoltă la pacienții cu leziuni valvulare sau proteze valvulare . Vegetațiile sunt rareori observate la ecocardiografie , iar acest rezultat negativ întârzie adesea diagnosticul .

În stadiile ulterioare ale infecției pot fi observate fenomene embolice și hipotactică digitală . Înlocuirea valvulară este de obicei necesară ca o consecință a disfuncției valvulare severe, iar mortalitatea în endocardita cu febră Q este ridicată (65% până la 45%). Mai rar, infecția cronică se poate dezvolta într-un anevrism sau grefă .
vasculară, în ficat , plămâni, articulații sau oase. Dacă infecția este contractată în timpul sarcinii , mama poate fi asimptomatică . Cu toate acestea , dacă nu este tratată, infecția
Este asociat cu o rată ridicată de avort spontan .

Diagnostic și tratament

Microorganismul poate fi ușor cultivat folosind tehnici de cultură celulară ; cu toate acestea, culturile nu se efectuează în majoritatea locațiilor din cauza pericolului pentru personalul de laborator, deoarece sunt necesare instalații de izolare P3 . Testul PCR pentru această boală s-a îmbunătățit în ceea ce privește specificitatea și sensibilitatea și este acum disponibil în unele locații. Testul de imunofluorescență cu anticorpi rămâne principala metodă de diagnostic . Trebuie efectuată testarea pentru anticorpi IgG anti - fază I și fază II, IgM și imunoglobulină A (IgA) . Titruri crescute de anticorpi IgG (peste 1:200) și IgM (peste 1:50) împotriva antigenelor de fază II indică o boală acută. Titruri crescute de anticorpi IgG (peste 1:800) și IgA (peste 1:100) împotriva antigenelor de fază I sunt diagnostice pentru febra Q.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice, diagnosticul și tratamentul febrei Q

1. Perioada de incubație este de 3 săptămâni, de obicei boala se manifestă printr-o tuse asemănătoare unei răceli.
2. Mai rar (10% din cazuri), poate apărea o erupție maculopapulară. Alte complicații mai puțin frecvente includ

a) insuficiență respiratorie severă cu sindrom de insuficiență respiratorie acută;
b) hepatită cu transaminaze crescute, dar creșteri minime ale bilirubinei;
c) miocardită și pericardită;
d) meningită și
e) endocardită cronică (ecocardiogramă negativă într-un stadiu incipient al bolii, mortalitate ridicată).

3. Diagnosticul se pune prin determinarea anticorpilor imunoglobulinei G (IgG) și M (IgM) împotriva antigenelor de fază I și II (hemoculturi negative):

a) Antiantigenele de fază II IgG (titru peste 1:200) și IgM (titru peste 1:50) indică o boală acută.
b) Antigenele de fază I IgG (titru peste 1:800) și IgA (titru peste 1:100) indică o boală cronică.
c) Reacția în lanț a polimerazei este sensibilă și specifică (este disponibilă în anumite locuri).

4. Tratamentul nu este la fel de eficient ca cel destinat infecțiilor cauzate de rickettsii.

a) Tratamentul se face cu doxiciclină timp de 2 săptămâni pentru boala acută; fluorochinolonele pot fi, de asemenea, utile.
b) Tratamentul pentru endocardita cronică se face cu doxiciclină și hidroxiclorochină timp de 18 luni până la 4 ani sau pe viață.

Antibioticele sunt mai puțin eficiente în febra Q decât în rickettsioze, iar boala acută este de obicei autolimitativă, durând aproximativ două săptămâni . S-a demonstrat că tetraciclinele scurtează durata febrei în faza acută cu una până la două zile . Doxiciclina administrată oral sau intravenos este tratamentul de elecție.

(vezi tabelul 13.1) și fluorochinolonele sunt luate în considerare

O alternativă rezonabilă. La pacienții cu endocardită cu febră Q, ratele de vindecare s-au îmbunătățit prin combinarea doxiciclinei cu hidroxiclorochina. Terapia endocarditei trebuie prelungită considerabil (între 18 luni și 4 ani) pentru a steriliza valvele . La unii pacienți, antibioticele trebuie continuate pe viață.

■ LIMFORETICULOZA *BENIGNĂ* , ANGIOMATOZA BACILARĂ ȘI ALTE BOLI CAUZATE DE BARTONELLA

GRAVITATE POSIBILĂ

Limforeticuloza benignă și angiomatoza bacilară sunt de obicei boli localizate care rareori produc o afecțiune gravă.

EPIDEMIOLOGIE

Limforeticuloza benignă este cea mai frecventă la tinerii sub 21 de ani . Această boală este răspândită în America de Nord și se găsește în întreaga lume. Incidența în Statele Unite a fost estimată la 9 până la 10 la 100.000 de persoane. Limforeticuloza benignă este mai frecventă în climatele calde și umede .

Așa cum sugerează și numele, informațiile epidemiologice indică pisica ca principal vector al bolii. Pisicile tinere sunt cel mai frecvent afectate . Pisicuțele au o incidență foarte mare de bacteriemie asimptomatică cauzată de Bartonella henselae *și sunt* mai predispuse să zgârie oamenii . Pe lângă zgârieturile pisicilor , această boală poate fi transmisă ...

PUNCTE CHEIE

Despre* epidemiologia infecțiilor *cu Bartonella

1. Limforeticuloza benignă este cauzată de *Barto nella henselae :*

a) Se transmite în principal prin pisicile tinere și, mai rar, prin puricii de pisică.
b) Comun în toată America de Nord; există o incidență mai mare în zonele calde și umede.

2. Angiomatoza bacilară este cauzată de *B. henselae* și *B. quintana :*

a) *B. quintana* se transmite prin intermediul păduchilor.
b) Se răspândește în zone cu salubritate precară, în rândul persoanelor cu o igienă personală precară.

3. *B. bacilliformis* este transmisă de țânțari în Munții Anzi din America de Sud. Este transmisă oamenilor prin purici, iar puricii sunt, de asemenea, responsabili de transmiterea de la pisică la pisică .

B. henselae nu numai că provoacă limforeticuloză benignă, dar este și una dintre cauzele angiomatozei bacilare. Cealaltă specie care provoacă această ultimă boală , *B. quintana ,* este , de asemenea, răspândită la nivel global. Se transmite prin păduchi umani (*Pediculus humanus) și* provoacă boala în zone cu condiții sanitare și de igienă personală precare. O a treia tulpină patogenă , B. *bacilliformis ,* provoacă febra Oroya și veruca peruană, boli întâlnite doar în Munții Anzi din America de Sud, unde boala este transmisă de țânțari. Au fost identificate și alte specii *de Bartonella potențial patogene* ; cu toate acestea , relația lor cu boala este în prezent investigată activ .

PATOGENEZĂ

Bartonella sunt bacili pleomorfi , Gram-negativi, care absorb slab coloranția Gram . Cu toate acestea , microorganismul se leagă de argint și poate fi identificat prin colorație Warthin-Starry. Bartonella *pătrunde* în gazdă printr- o ruptură a pielii cauzată de o zgârietură de pisică sau o mușcătură de insectă. Bacteriile se înmulțesc în acest loc și ulterior se răspândesc în sistemul limfatic local și în chisturile limfatice adiacente . Bacteriile conțin flageli care le permit să se miște în interiorul gazdei. Proteinele flagelare și alte proteine de suprafață mediază aderența la globulele roșii și la celulele endoteliale . Bacteriile atașate pot pătrunde în globulele roșii , unde se înmulțesc de obicei în vacuole sau în citoplasmă. *Bartonella* este ingerată de celulele endoteliale și se înmulțește în interiorul unei vacuole.

PUNCTE CHEIE

infecțiilor intracelulare *cu Bartonella* similare cu Ehrlichia morulae . *Anumite* specii *de Bartonella* , *inclusiv* B. bacilliformis , ***B.*** henselat *și* ***B.*** *quintana* **,** induc *formarea* de noi *vase* , iar factorul *de* angiogeneză Bartonella a fost identificat **.**

Deoarece *Bartonella crește atât în* mediul intracelular , cât și în cel extracelular al gazdei , aceasta induce atât o reacție granulomatoasă constând din macrofage și histiocite, cât și un răspuns inflamator acut constând în principal din leucocite polimorfonucleare (PMN). Acest răspuns imun mixt intens - limitează de obicei răspândirea infecției , ceea ce explică de ce aproape toate infecțiile *cu Bartonella rămân localizate. La persoanele imunocompromise, cum ar* fi pacienții cu SIDA, aceste bacterii pot provoca bacteriemie și se pot disemina în tot organismul.

MANIFESTĂRI CLINICE

CAZUL 13.5

Un bărbat alb, în vârstă de 21 de ani, s-a prezentat la departamentul de urgență cu dureri severe în abdomenul inferior drept, greață, vărsături și scaune moi, evoluate cu o evoluție de 2 ore. Temperatura era de 39,7°C; pulsul era de 133 de bătăi pe minut; iar tensiunea arterială era de 101/40 mmHg. Abdomenul era moale și nu prezenta sensibilitate la palpare; sunetele intestinale erau normale. O masă caldă, foarte sensibilă, de 1,5 x *1,5 x 6 cm, a fost palpată în zona inghinală dreaptă. Organele genitale erau normale, fără ulcere. O tomografie computerizată a evidențiat o masă de țesut moale.*

Numărul de leucocite periferice al pacientului a fost de 12.000/mm[52 53 54 55 56] *(54% PMN, 34% benzi) și hematocritul său a fost de 43%. Frotiurile uretrale au fost negative pentru* Chlamydia *și gonococi. Explorarea chirurgicală de urgență a relevat chisturi limfatice inghinale drepte mărite și înfășurate. Histopatologia a evidențiat un răspuns inflamator acut, iar colorația cu argint a identificat mai multe tije.*

La trei zile după administrarea orală de ciprofloxacină, febra pacientului a scăzut. În timpul interogatoriului ulterior, acest student a raportat că se jucase cu bobcats lângă apartamentul său în cele două săptămâni anterioare internării sale, dar a spus că nu-și amintește să fi fost zgâriat.

Limforeticuloza benignă

Limforeticuloza benignă se prezintă de obicei cu un singur ganglion limfatic mărit, cald și sensibil în apropierea locului de inoculare, în piele. Inflamația ganglionilor limfatici apare în decurs de 2 săptămâni de la inoculare . Cazul 13.5 a dezvoltat o inflamație neobișnuit de acută a ganglionilor limfatici , care a dus la apariția bruscă a unui...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește manifestările clinice ale limforeticulozei benigne

1. Se prezintă cu un ganglion limfatic fierbinte, sensibil și umflat la două săptămâni după zgârietură.
   a) Nodulul axilar este cel mai frecvent, dar nodulul afectat depinde de locul inoculării.
   b) Zgârietura primară poate fi adesea identificată .
   c) Febra subgradă este frecventă.
2. Alte manifestări mai puțin frecvente includ conjunctivită, encefalopatie și leziuni la nivelul ficatului și splinei.

durere intensă, ridicând posibilitatea unei hernii strangulate, ceea ce a precipitat explorarea chirurgicală .

Nodulul limfatic poate crește până la un diametru cuprins între 8 și 10 cm ; cu toate acestea, în aproape toate cazurile, nodulul afectat SE EXTINDE până la un diametru de 1 până la 5 cm. Mărirea unui singur nodul este norma (85% din cazuri); cu toate acestea, așa cum s-a observat în cazul 13.5, unii pacienți dezvoltă mărirea unui grup de noduli sau, mai rar , prezintă mărirea unui nodul limfatic în două situsuri anatomice distincte . Limfadenopatia generalizată este mai puțin frecventă .

măririi ganglionilor limfatici depinde de locul inoculării . Afectarea ganglionilor limfatici axilari este cea mai frecventă . Ganglionii limfatici epitrohleari , supraclaviculari, submandibulari și inghinali sunt alte localizări probabile. Pe lângă faptul că sunt dureroși, calzi și eritematoși, aproximativ 10 până la 15% din chisturile limfatice drenează puroi . Limfadenopatia se vindecă de obicei în 1 până la 4 luni, dar poate persista timp de câțiva ani dacă nu este tratată cu antibiotice .

---

52 Bacile pleomorfe, gram-negative. Absorb colorația Gram doar săptămânal; se preferă colorarea cu argint.
53 Pătrunde prin crăpături în piele și se răspândește în sistemul limfatic local; se răspândește rareori, cu excepția pacienților cu SIDA.
54 Supraviețuiește atât în vacuolele intracelulare ale celulei gazdă, cât și extracelular.
55 Produce un factor de angiogeneză care stimulează creșterea de noi vase de sânge.
56 Induce o reacție granulomatoasă și o reacție inflamatorie acută care atrage leucocitele polimorfonucleare și previne diseminarea.

În timpul unui interviu amănunțit, pacientul poate raporta o leziune cutanată în regiunea de drenaj a ganglionului limfatic . La trei până la zece zile după inoculare , se dezvoltă o leziune veziculară , care devine eritematoasă și apoi papulară . Leziunile cutanate persistă de obicei timp de una până la trei săptămâni , iar până în momentul în care pacientul solicită asistență medicală , locul zgârietului poate fi trecut cu vederea . Cu toate acestea, prin căutare activă , leziunea primară este detectată la două treimi dintre pacienți. În cazul 13.5 nu a fost identificată o leziune primară . Când au fost întrebați, un procent semnificativ de pacienți nu își amintesc că au fost zgâriați de o pisică, dar aproape toți pacienții oferă un istoric de contact cu o pisică sau (mai rar) un câine.

Limfadenopatia poate fi însoțită de o febră ușoară și o stare generală de rău în aproape jumătate din cazuri. Ocazional , conjunctivita se dezvoltă atunci când ochiul este poarta de intrare, iar combinația dintre conjunctivită și limfadenopatie preauriculară a fost denumită sindrom oculoglandular Parinaud. Printre manifestările mai puțin frecvente se numără neurita optică , encefalopatia care poate duce la convulsii și comă, leziuni litice osoase , leziuni granulomatoase ale ficatului și splinei, pneumonie , eritemul nodos și purpura trombocitopenică .

Angiomatoza bacilară

Angiomatoza bacilară se dezvoltă predominant la pacienții fără adăpost cu SIDA care au purici pe corp, principalul vector de răspândire a B. *quintana .* Boala este observată și la pacienții imunocompromiși și se dezvoltă atunci când numărul de CD4 scade sub 100/ $^{mm^3}$.

Leziunile cutanate încep de obicei ca un grup de papule roșii mici , care se pot mări și pot forma noduli . Leziunile apar Leziunile vasculare sângerează abundent în timpul traumatizării. Acestea pot fi confundate cu sarcomul Kaposi, granulomul piogenic , angioamele cherry sau hemangioamele. Biopsia cutanată relevă multiple vase de sânge mici , celule endoteliale mărite și infiltrare de leucocite polimorfonucleare . B. henselae a *fost* , de asemenea, *identificată* ca o cauză a bolii angiomatoase bacilere. *B. quintana* poate infecta ficatul și, mai rar , splina, rezultând formarea unor structuri chistice discrete, umplute cu sânge . Această afecțiune se numește pelioză bacilară .

Boala bacteriemică

B. quintana poate fi însămânțată în fluxul sanguin și poate produce febră de tranșee . Această boală a fost frecventă în timpul Primului și celui de-al Doilea Război Mondial , dar este rară astăzi, fiind observată mai ales la indivizi .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește

manifestările clinice ale *Bartonella quintana*

1. Acest microorganism este principala cauză a - angiomatozei bacilare (mai rar, *B. henselae).*

a) Se observă la pacienții fără adăpost cu SIDA care au și păduchi de corp (numărul de CD4 este de obicei mai mic de 100/mm3).

b) Papule mici și roșiatice se combină în noduli , care sângerează abundent.

c) Histopatologia evidențiază multiple vase mici , celule endoteliale mărite și infiltrare de leucocite polimorfonucleare.

2. Boala bacteriemică este mai puțin frecventă (observată la unele persoane fără adăpost); se caracterizează prin febră recurentă de cinci zile, dureri de bărbie și stare generală de rău. Este mai frecventă la persoanele fără adăpost cu igienă precară. Au fost raportate cazuri la persoane fără adăpost din Seattle, Washington și Marsilia , Franța .

Simptomele de febră, stare generală de rău și dureri osoase care afectează bărbia anterioară încep de obicei la 5 până la 20 de zile după expunere . Splenomegalia este frecventă, iar la unii pacienți se poate observa o erupție maculopapulară . Cea mai frecventă manifestare este febra recurentă la fiecare 5 zile (febra Quintana), care stă la baza denumirii microorganismului. După episodul primar , pacienții continuă să aibă bacteriemie asimptomatică care durează de săptămâni până la luni. Atât *B. quintana* , cât și *B. henselat* pot provoca endocardită bacteriană, iar acești agenți patogeni trebuie luați în considerare în cazurile de endocardită bacteriană cu cultură negativă.

DIAGNOSTIC

Bartonella crește lent pe agar-sânge proaspăt, agar- infuzie pe infuzie de inimă de iepure și agar-ciocolată. Dacă se suspectează prezența *Bartonella* , medicul trebuie să contacteze laboratorul de microbiologie clinică pentru a se asigura că toate culturile sunt incubate pentru perioade lungi de timp (cel puțin 21 de zile) în 5-10% CO_2 și umiditate ridicată . Deoarece microorganismul aderă la pereții de sticlă ai flacoanelor de cultură a sângelui, mediul lichid nu va apărea tulbure . Rata lentă de creștere a acestei bacterii împiedică, de asemenea, detectarea prin metode standard de CO_2 . Inocularea în bulion cu colorație Warthin-Starry sau cu portocaliu de acridină a fost - utilizată pentru a depăși aceste limitări .

Biopsiile chisturilor limfatice și ale leziunilor cutanate nu sunt în general necesare pentru diagnostic , iar histopatologia unei reacții granulomatoase mixte inflamatorii acute este nespecifică . Celulele epitelioide de tip palisadă sunt frecvent observate , iar o colorație Warthin-Starry pozitivă cu argint , care prezintă bacili negri, oferă dovezi puternice pentru diagnostic . Cu toate acestea , poate fi dificil să se detecteze microorganismele în chisturile limfatice infectate cronic . Leziunile angiomatozei bacilare prezintă celule endoteliale groase caracteristice , neovascularizație și grupuri bacteriene la colorația cu argint .

Un test imunofluorescent indirect și un test imunosorbent enzimatic sunt disponibile pentru detectarea anticorpilor împotriva *Bartonella* , iar aceste teste au înlocuit acum testul cutanat pentru limforeticuloza benignă . Testul cutanat a fost odată

considerat un instrument de diagnostic util , dar nu mai este recomandat. Spre deosebire de titrurile de anticorpi (care nu au fost eficiente în diferențierea între specii), testele PCR s-au dovedit a fi mai specifice și sunt acum disponibile comercial .

TRATAMENT

Azitromicina (tratament standard de 5 zile) este eficientă și reprezintă tratamentul de elecție la pacienții cu fibroză chistică.

PUNCTE CHEIE

***diagnosticul* și tratamentul**

infecțiilor *cu Bartonella*

1. Microorganismele cresc într-un mediu convențional , dar lent; laboratorul clinic trebuie avertizat.
2. Hemoculturile produc frecvent rezultate fals negative deoarece microorganismele aderă la părțile laterale ale tubului.
3. Biopsiile sunt adesea inutile; colorația Warthin-Starry arată bastonașe negre.
4. Titrurile de anticorpi prin intermediul unui test de imunofluorescență indirectă sau al unui test imunoabsorbant enzimatic și PCR sunt testele de elecție în prezent.
5. Tratament:
   a) Azitromicina este medicamentul de elecție, timp de 5 zile; câteva alternative sunt claritromicina, doxiciclina sau ciprofloxacina. Se administrează timp de 10 până la 14 zile.
   b) În cazuri severe, se utilizează azitromicină sau gentamicină plus rifampină (eficacitatea acesteia nu a fost dovedită).
   c) bacteriemia *cu B. quintana* timp de 4 până la 6 săptămâni și endocardita timp de 6 luni.
   d) Tratamentul angiomatozei bacilare se face timp de 2 până la 4 luni; al abceselor tisulare timp de 4 luni.

drenaj limfatic (vezi Tabelul 13.1). Claritromicina orală, doxiciclina orală sau ciprofloxacina orală timp de 10 până la 14 zile pot fi , de asemenea, eficiente. În cazurile severe, azitromicina intravenoasă (500 mg zilnic) sau gentamicina (5 mg/kg zilnic) combinate cu rifampicina orală sau intravenoasă (600 mg zilnic) sunt probabil cel mai eficient regim terapeutic . Cu toate acestea , eficacitatea terapiei combinate nu a fost dovedită. La pacienții cu bacteriemie atribuită lui B. *quintana* , terapia trebuie continuată timp de 4 până la 6 săptămâni, iar dacă s-a dezvoltat endocardită, se recomandă 6 luni de terapie pentru a reduce riscul de recidivă . Pacienții cu angiomatoză bacilară trebuie tratați timp de 2 până la 4 luni, iar pentru pacienții cu leziuni osoase , hepatice sau splenice se recomandă 4 luni de terapie .

BRUCELOZĂ

GRAVITATE POSIBILĂ

Această boală febrilă este adesea dificil de diagnosticat , dar rareori este fatală.

Epidemiologie

Bacteriile care cauzează bruceloza se transmit oamenilor în principal prin intermediul animalelor sălbatice și domestice . Contactul direct cu animale, produse de origine animală sau ingerarea de produse lactate nepasteurizate sunt cele mai frecvente modalități prin care oamenii pot contracta bruceloza. Bovine , bivoli , cămile, iaci, capre și oi sunt animalele domestice cel mai frecvent responsabile de transmiterea bolii . Printre animalele sălbatice care au fost afectate se numără porcii, vulpile, caribu , antilopele și elanii. Bacteriile pătrund în gazdă prin abraziuni sau tăieturi, prin conjunctivă sau prin tractul gastrointestinal . Printre persoanele expuse riscului se numără fermierii, vânătorii și cei care consumă brânză nepasteurizată sau alte produse lactate nepasteurizate . Boala se găsește la nivel mondial și este cel mai frecventă în regiunea mediteraneană, Golful Mexic, subcontinentul indian, Mexic și America Centrală și de Sud . În Statele Unite , bruceloza este raportată cel mai frecvent în Sud și Sud - Vest . Ca urmare a monitorizării riguroase a animalelor de fermă, a unui program de vaccinare și a pasteurizării tuturor produselor lactate , incidența generală a brucelozei în Statele Unite este scăzută, de 0,05 la 100.000 de persoane; aproape toate cazurile sunt contractate de persoanele care vizitează zonele endemice .

Patogeneză

Brucella sunt cocobacili aerobi mici , gram - negativi. Cele trei tulpini care cauzează cel mai frecvent boli la om sunt *B. abortis , B. suis și B. melitensis .* El

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia și patogeneza brucelozei

Microorganismul exprimă LPS pe suprafața sa, iar exprimarea formei netede facilitează supraviețuirea intracelulară, aducând o contribuție importantă la virulență.

Brucella este un agent patogen intracelular facultativ . După ce pătrunde în piele, bacteria atrage rapid PMN-urile. Aceste celule ingerează agentul patogen , unde acesta supraviețuiește cu ușurință în fagolizozom, producând superoxid dismutază pentru a neutraliza produșii toxici derivați din oxigen . Ulterior , bacteria; Acestea invadează sistemul limfatic și fluxul sanguin , diseminându-se în principal către organele cu sisteme reticuloendoteliale bogate (ficat , splină și măduva spinării). Acolo, bacteriile sunt ingerate de macrofagele rezidente și supraviețuiesc în aceste celule prin blocarea fuziunii fagozom -lizozom , așa cum s-a menționat în legătură cu *Ehrlichia .*

Manifestări clinice

CAZUL 13.6

Un bărbat alb, în vârstă de 40 de ani, s-a prezentat la departamentul de urgență cu o plângere de durere toracică în partea dreaptă, cu o durată de patru zile. Durerea era ascuțită și severă, agravându-se la respirația profundă. Era localizată în cadranul superior drept al toracelui, dar ocazional iradia la umăr. Durerea toracică fusese precedată de două săptămâni de febră intermitentă, subgrade, însoțită de transpirații. Pacientul a raportat o tuse ușoară, cu o producție minimă de spută galbenă.

Istoricul epidemiologic a indicat că pacientul vâna în mod regulat mistreți și vânase timp de cinci săptămâni înainte de spitalizare. Istoricul medical includea o intervenție chirurgicală de transplant renal cu patru ani înainte; pacientul lua prednison și azatioprină.

La examenul fizic, temperatura pacientului a fost de 36,7°C, frecvența cardiacă de 102 bătăi pe minut, frecvența respiratorie de 24 respirații pe minut și tensiunea arterială de 126/94 mmHg. Pacientul părea bolnav și respira superficial. Nu s-au observat chisturi limfatice palpabile. Se auzeau crepituri inspiratorii bilaterale la baza plămânilor, cu o mică zonă de matitate în câmpul pulmonar inferior drept. Nu s-a observat organomegalie sau sensibilitate abdominală. Extremitățile au prezentat edem de gradul 2+ . Radiografia toracică a arătat o mică efuziune pleurală dreaptă.

Rezultatele de laborator au arătat un **hematocrit** *de 37,50 %[57 58 59 60 61] și un număr de leucocite de 13.700/mm³ cu 69% PMN-uri, 17% benzi. Transaminazele au fost 84 UI/L (AST) și 32 UI/L (ALT); fosfataza alcalină a fost 482 UI/L; bilirubina totală a fost 2,4 mg/dL (1,5 mg/dL direct). Analiza lichidului pleural a relevat un număr de leucocite de 250/ mm³*

---

57 Se transmite la oameni prin intermediul animalelor domestice și sălbatice infectate:
a) Bovine, bivoli, cămile, iaci, capre și oi.
b) Porci, vulpi, caribu, antilope și elani.

58 Mai frecvent în regiunea mediteraneană, bazinul Golfului Persic, subcontinentul indian, Mexic, America Centrală și de Sud. Nu este comună în Statele Unite; se observă în principal în sud și sud-vest.

59 Pătrunde prin crăpături ale pielii sau prin ingerarea de produse lactate nepasteurizate (lapte, brânzeturi).

60 Coccobacilul aerob gram-negativ are trei tulpini patogene: *B. abortis, B. suis* și *B. melitensis.*

61 Supraviețuiește în fagolizozomii leucocitelor polimorfonucleare și macrofagelor prin producerea de superoxid dismutază și blochează fuziunea fagozom-lizozom.

cu 92% PMN, LDH de 741 UI/L; proteine totale de 3,8 mg/dL; glucoză de 69 mg/dL și un pH de 7,38. Două hemoculturi au fost pozitive pentru B. suis . *Pacientul a fost tratat cu doxiciclină și rifampină timp de 6 săptămâni și s-a recuperat complet.*

De obicei , febra, frisoanele , starea de rău, anorexia, durerile de cap și durerile de spate se dezvoltă la 2 până la 4 săptămâni după inocularea sau ingerarea *Brucella . În cazul 13.6, antecedentele de febră* intermitentă subgrade și transpirații au fost tipice . Aceste simptome nespecifice pot - persista timp de săptămâni, ceea ce face dificilă diagnosticarea . Prin urmare, bruceloza este inclusă printre cauzele infecțioase ale febrei de origine necunoscută (vezi Capitolul 3) .

fizic este de obicei fără semne remarcabile ; adesea, singurele constatări pozitive sunt limfadenopatia și splenomegalia. După cum s-a observat în cazul 13.6, aproape o treime dintre pacienți dezvoltă o infecție focală . Boala localizată este mai probabilă la pacienții care au avut o infecție netratată timp de 30 de zile sau mai mult . Imunosupresia a predispus probabil pacientul din cazul 13.6 să dezvolte o infecție pleurală localizată , pe lângă afectarea hepatică moderată .

Artrita septică este legată de celulele mononucleare din lichidul articular și în jumătate din cazuri

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tabloul clinic al brucelozei

1. Perioada de incubație este de 2 până la 4 săptămâni; simptomele includ febră, frisoane, stare generală de rău, anorexie, dureri de cap și dureri de spate.
2. Este o cauză importantă a febrei de origine necunoscută ; limfadenopatia și splenomegalia sunt singurele constatări fizice pozitive.
3. Infecția focală este mai frecventă dacă tratamentul este întârziat :

a) Osteomielita și artrita, în special sacroileita, sunt frecvent prezente.
b) Afectarea hepatică este frecventă.
c) Meningita limfocitară este o posibilitate.
d) Endocardita necesită de obicei înlocuirea valvei.
e) Cultura de urină pozitivă este frecventă; orhita apare la 20% dintre bărbați.
f) Poate apărea supresia măduvei spinării și se descoperă granuloame.
g) Bolile pulmonare sunt mai puțin frecvente. *Brucella* poate fi cultivată . Sacroileita este foarte frecventă . Osteomielita este mai puțin frecventă și afectează de obicei corpurile vertebrale, asemănându-se cu osteomielita tuberculoasă . Granuloamele sunt detectate în măduva osoasă în până la 75% din cazuri. Infecția măduvei osoase poate provoca anemie , leucopenie și trombocitopenie.

Ficatul este întotdeauna susceptibil de a fi infectat . Testele funcționale hepatice observă creșteri ușoare , iar granuloamele pot fi găsite la biopsia hepatică , în special în cazul *B. abortus .* Abcesele purulente sunt mai puțin frecvente, dar pot fi observate în cazul B. *suis* și *mai* rar în cazul B. melitensis. Brucella poate fi adesea detectată din urină, dar invazia rinichiului este *rară . Orhita* este raportată la până la 20 % dintre bărbații cu bruceloză ; testiculele sunt infiltrate cu limfocite și plasmocite .

Meningita este cea mai frecventă complicație a sistemului nervos central și este asociată cu pluristază limfocitară , proteine crescute și glucoză normală sau scăzută în LCR . Encefalita și abcesele cerebrale sunt mai puțin frecvente. Endocardita este rară, dar poate fi fatală. Înlocuirea valvulară trebuie, în general, combinată cu terapie antibiotică prelungită . Afectarea pulmonară este mai puțin frecventă , dar se pot forma granuloame discrete , iar ocazional apare bronhopneumonie .

Diagnostic

Probele de sânge trebuie prelevate pentru cultură de la toți pacienții suspectați de bruceloză. Culturile sunt pozitive la până la 70% dintre pacienți. Cu toate acestea , microorganismul crește lent, durând până la 35 de zile . Hemoculturile , însă, de obicei, au nevoie de 7 până la 21 de zile pentru a deveni pozitive.

Laboratorul de microbiologie clinică trebuie alertat astfel încât culturile să fie păstrate mai mult de 7 zile . Cultura măduvei osoase este , de asemenea, un test de diagnostic .

testarea cu intervale largi de valori și ar trebui luată în considerare la pacienții cu hemoculturi negative. Serologia este *cea* mai frecventă metodă de diagnostic . Titrurile de aglutinare a sângelui măsoară anticorpii IgG și IgM împotriva a trei tulpini patogene majore de Brucella , dar nu *detectează* B. canis (*o* cauză rară a bolii). Un titru peste 1 :160 în prezența simptomelor adecvate susține diagnosticul , pe lângă o creștere de patru ori a titrului între sânge în stadiile acute și convalescente . Sunt disponibile și metode ELISA pentru IgG și IgM , care prezintă o sensibilitate și specificitate similare cu testele de aglutinare a sângelui .

Tratament

Deoarece *Brucella supraviețuiește* în fagocite, se recomandă antibiotice cu o bună penetrare intracelulară (vezi Tabelul 13.1). Tratamentul de ales

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul brucelozei

1. Hemoculturile sunt pozitive în 70% din cazuri; se păstrează timp de 21 de zile.
2. Culturile din măduva spinării sunt frecvent pozitive.

3.	Diagnosticul serologic este de obicei util:
	a) titrurile de anticorpi imunoglobuline M și G. b) Titrurile peste 1:160 sau o creștere a titrului cu un factor de patru între probele din stadiul acut și cel de convalescență sunt diagnostice .
4.	Tratament:
	a) Doxiciclină plus rifampicină sau doxiciclină plus gentamicină sau streptomicină timp de 6 săptămâni. b) Trimetoprim-sulfametoxazol plus rifampicină este o alternativă pentru copii. c) În cazurile de meningită sau endocardită, tratamentul cu doxiciclină plus rifampicină plus trimetoprim-sulfametoxazol trebuie continuat timp de luni sau ani. d) Nu trebuie utilizat niciodată un singur medicament (risc ridicat de recidivă).

Doxiciclina și rifampicina se utilizează timp de 6 săptămâni. Terapia cu un singur medicament nu este recomandată din cauza probabilității ridicate de recidivă . Doxiciclina combinată cu streptomicină sau gentamicină administrate intramuscular (5 mg/kg) sunt alternative utile . Pentru copii , se recomandă trimetoprim-sulfametoxazol (10 până la 12 mg/kg de trimetoprim zilnic, împărțit în două doze) și rifampicina (20 mg/kg zilnic) . În cazurile de meningită sau endocardită, s-a utilizat un regim cu trei medicamente, constând din doxiciclină, rifampicină și trimetoprim-sulfametoxazol. Terapia pentru aceste boli ar trebui...
fi prelungită (câteva luni sau mai mult de un an). La pacienții cu endocardită, înlocuirea valvei infectate este de obicei necesară pentru vindecare.

LECTURI SUGESTIATE

Boala Lyme

Kalish RA, Kaplan RF, Taylor E, Jones-Woodward L, Workman K, Steere AC. Evaluarea pacienților din studiu cu boala Lyme, urmărire 10-20 de ani. *J Infect Dis.* 2001;183:453-460.

Klempner MS, Hu LT, Evans J, și alții. Două studii controlate privind tratamentul cu antibiotice la pacienți cu simptome persistente și antecedente de boală Lyme. *N Engl J Med.* 2001;345:85-92.

Krupp LB, Hyman LG, Grimson R, și alții. Studiul și tratamentul bolii post-Lyme (STOP-LD): un studiu clinic randomizat, dublu orb. *Neurology.* 2003:60:1923-1930.

Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D și alții. Profilaxia cu doxiciclină în doză unică pentru prevenirea bolii Lyme după o mușcătură de căpușă *Ixodes scapularis* . *N Engl J Med.* 2001;345:79-84.

Smith RP, Schoen RT, Rahn DW și alții. Caracteristici clinice și rezultatul tratamentului bolii Lyme în stadiu incipient la pacienții cu eritem migrator confirmat microbiologic. *Ann Intern Med.* 2002;136:421-428.

Steere AC, Dhar A, Hernandez J, și alții. Simptome sistemice fără eritem migrator ca imagine de prezentare a bolii Lyme incipiente . *Am J Med.* 2003:114:58-62.

Varela AS, Luttrell MP, Howerth EW și alții. Prima izolare în cultură a *Borrelia lonstari,* agent prezumtiv al erupțiilor cutanate asociate cu căpușele din sud. *J Clin Microbiol.* 2004;42:1163-1169.

Leptospiroză

Morgan J, Bornstein SL, Karpati AM, et al. Focar de leptospiroză în rândul participanților la triatlon și al locuitorilor comunității din Springfield, Illinois, 1998. *Clin Infect Dis.* 2002;34:1593-1599.

Nardone A. Capek I, Baranton G, și alții. Factori de risc pentru leptospiroză în Franța metropolitană: rezultatele unui studiu național caz-control, 1999-2000. Clin *Infect Dis.* 2004:39:751-753.

Panaphut T, Domrongkitchaiporn S, Vibhagool A, Thinkamrop B, Susaengrat W. Ceftriaxona comparativ cu penicilina G sodică pentru tratamentul leptospirozei severe. *Clin Infect Dis.* 2003:36:1507 1513.

Ren SX, Fu G, Jiang XG și colab. Caracteristici fiziologice și patogene unice ale *Leptospira interrogans* relevate prin secvențierea întregului genom . *Nature.* 2003:422:888-893.

Segura ER, Ganoza CA, Campos K, și alții. Spectrul clinic al afectării pulmonare în leptospiroză într-o regiune de endemicitate cu cuantificarea încărcăturii leptospirale. *Clin Infect Dis.* 2005:
40:343-351.

Suputtamongkol Y, Niwattayakul K, Suttinont C, și alții. Un studiu clinic deschis, randomizat, controlat, privind utilizarea penicilinei, doxiciclinei și cefotaximei la pacienții cu leptospiroză severă. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1417-1424.

Tansuphasiri U, Deepradit S, Phulsuksombati D, Tangkanakul W. Imunoteste simple Twc folosind antigene leptospirale endemice pentru serodiagnosticul leptospirozei umane. *Southeast Asian J Trop Med Public*

Enfermedades debidas a rickettsias

Demma LJ, Traeger MS, Nicholson WL și alții. Febra pătată din Munții Stâncoși cauzată de un vector neașteptat de căpușe în Arizona. *N Engl J Med.* 2005;353:587-594.

Kirk JL, Fine DP, Sexton DJ, Muchmore HG. Febra pătată a Munților Stâncoși. O analiză clinică bazată pe 48 de cazuri confirmate, 1943-1986. *Medicine (Baltimore).* 1990;69:35-45.

Holman RC, Paddock CD, Curns AT, Krebs JW, McQuiston JH, Childs JE. Analiza factorilor de risc pentru febra papilară fatală a Munților Stâncoși - dovezi ale superiorității tetraciclinelor ca terapie. *J Infect Dis.* 2001;184:1437-1444.

Jensenius M, Fournier PE, Fladby T, și alții. Neuropatie subacută la pacienții cu febră africană a mușcăturii de căpușă. *Scand J Infect Dis.* 2006;38:114-118.

Jensenius M, Fournier PE, Raoult D. Rickettsiozele și călătorul internațional. *Clin Infect Dis.* 2004:39:1493-1499.

Paddock CD, Greer PW, Ferebee TL. și alții. Mortalitate ascunsă atribuită - febrei pătate a Munților Stâncoși: detectarea imunohistochimică a bolii fatale, neconfirmate serologic. *J Infect Dis.* 1999:179:1469-1476.

Watt G, Kantipong P, Jongsakul K, Watcharapichat P, Phulsuksombat D, Strickman D. Doxiciclină și rifampicină pentru infecțiile ușoare cu tifos exantematic în nordul Thailandei: un studiu randomizat. *Lancet.* 2000:356:1057-1061.

Ehrlichioză

Chapman AS, Bakken JS, Folk SM și alții. Diagnosticul și gestionarea rickettsiozelor transmise de căpușe: febra pătată a Munților Stâncoși, ehrlichioze și anaplasmoză - Statele Unite: un ghid practic pentru medici și alți profesioniști din domeniul sănătății și al sănătății publice. *MMWR Recomm Rep.* 2006;55:1-27.

Dumler JS, Choi KS, Garcia-Garcia JC, și alții. Anaplasmoza granulocitară umană și *Anaplasma phagocytophilum. Emerg Infect Dis.* 2005:11:1828-1834.

Paddock CD, Childs JE. *Ehrlichia chaffeensis:* un agent patogen emergent prototipic. *Clin Microbiol Rev.* 2003:16:37-64.

Wallace BJ, Brady G, Ackman DM și alții. Ehrlichiosis granulocitară umană în New York. *Arch Intern Med.* 1998:158:769-773.

Fiebre Q

Fenollar F, Thuny F, Xeridat B, Lepidi H, Raoult D. Endocardita după febra Q acută la pacienții cu valvulopatii nediagnosticate anterior. *Clin Infect Dis.* 2006;42:818-821.

Parker NR, Barralet JH, Bell AM. Febra Q. *Lancet.* 2006;367:679-688.

Raoult D, Marrie T, Mege J. Istoria naturală și fiziopatologia febrei Q. *Lancet Infect Dis.* 2005:5:219-226.

Tissot-Dupont H, Vaillant V, Rey S, Raoult D. Rolul sexului, vârstei, leziunii valvulare anterioare și sarcinii în expresia clinică și prognosticul febrei Q după un focar extins. *Clin Infect Dis.* 2007:44:232-237.

Infecții de la Bar Tonella

Brouqui P, Lascola B, Roux V, Raoult D. Bacteriemia cronică cu *Bartonella quintana* la pacienții fără adăpost. *N Engl J Med.* 1999;340:184-189.

Fournier PE, Lelievre H, Eykyn SJ și colab. Caracteristicile epidemiologice și clinice ale endocarditei *Bartonella quintana* și *Bartonella hense lae* : un studiu pe 48 de pacienți. *Medicină (Baltimore).* 2001:80:245-251.

Giladi M, Maman E, Paran D, și alții. Artropatie asociată cu boala zgârieturii de pisică. *Arthritis Rheum.* 2005:52:3611-3617.

Ridder GJ, Technau-Ihling K, Sander A. Boedeker CC. Spectrul și gestionarea infecțiilor spațiului profund al gâtului: o experiență de 8 ani a 234 de cazuri. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005:133:709-714.

Rolain JM, Lepidi H, Zanaret M, et al. Biopsii ganglionare limfatice și diagnosticul bolii zgârieturii de pisică. *Emerg Infect Dis.* 2006:12: 1338-1344.

Rolain JM, Brouqui P, Koehler JE, Maguina C, Dolan MJ, Raoult D. Recomandări pentru tratamentul infecțiilor umane cauzate de speciile *de Bartonella* . *Agenți antimicrobieni chemoteri.* 2004;48:1921-1933.

Bruceloză

Beehive JD, Reguera JM, Martos F și alții. Complicații asociate cu infecția *cu Brucella melitensis* : un studiu a 530 de cazuri. *Medicine (Baltimore).* 1996:75:195–211.

Hasanjani Roushan MR, Mohraz M, Hajiahmadi M, Ramzani A, Vala- yati AA. Eficacitatea gentamicinei plus doxiciclină față de streptomicina plus doxiciclină în tratamentul brucelozei la om. *Clin Infect* Dis. 2006;42:1075–1080.

Pappas G, Akritidis N, Bosilkowski M, Tsianos E. Bruceloza. *N Engl Med.* 2005:352:2325–2336.

Navarro E, Segura JC, Castano MJ, Solera J. Utilizarea reacției în lanț a polimerazei cantitative în timp real pentru monitorizarea evoluției încărcăturii de ADN a *Brucella melitensis* în timpul terapiei și în urmărirea post-terapie la pacienții cu bruceloză. *Clin Infect Dis.* 2006;42:1266-1273.

Solera J, Geijo P, Largo J, și alții. Un studiu randomizat, dublu-orb, pentru a evalua durata optimă a tratamentului cu doxiciclină pentru bruceloza umană. *Clin Infect Dis.* 2004;39:1776-1782.

Bioterorism

Timp recomandat pentru completare: 1 zi

Frederick Southwick, MD

GHID DE ÎNTREBĂRI

1. *Care sunt caracteristicile principale ale agentului bio terorist ideal?*
2. *Ce pot face medicii pentru a ajuta în stadiile incipiente ale unui atac bioterorist?*
3. *Care sunt indiciile clinice care ar trebui să ridice - posibilitatea unui atac cu antrax?*
4. *Cum se transmite în mod normal ciuma bubonică și care sunt manifestările clinice obișnuite ale ciumei?*
5. *Care grupuri sunt de obicei expuse riscului de a dezvolta tularemie?*
6. *Cum diferă tabloul clinic al variolei de cel al varicelei?*

GRAVITATE POSIBILĂ

Armele biologice sunt concepute pentru a ucide și teroriza victimele lor. Tratamentul trebuie să fie imediat și trebuie implementate măsuri rapide și eficiente de sănătate publică pentru a preveni alte victime.

Bioterorismul a fost odată numit arme biologice , un termen care ar trebui evitat deoarece sugerează că agenții biologici sunt arme legitime pentru înfrângerea unui inamic real sau perceput. În 1975, războiul biologic a fost condamnat ca fiind inuman și las, iar lumea civilizată a acceptat interdicția sa . Acești agenți provoacă dureri și suferințe imense și au potențialul de a ucide un număr mare de trecători nevinovați. Ei sunt contrari științei, care își propune să salveze vieți, nu să ucidă și să mutileze.

Termenul „ arme biologice ” este definit ca utilizarea „agenților microbieni în scopuri ostile sau în conflicte armate ″. *Este* de așteptat ca agenții biologici „ideali ”

- produc în mod fiabil o boală debilitantă sau fatală la un procent ridicat de victime .
- să poată viza cu precizie inamicul și să nu producă o epidemie care ar putea dăuna soldaților sau civililor de partea lor.
- să poată fi produs în cantități mari la un cost rezonabil.
- pot fi păstrate pentru perioade lungi de timp fără a-și pierde eficacitatea.
- să poată fi ușor aerosolizat pentru a permite o distribuție rapidă pe o arie geografică largă .

Doar un număr limitat de agenți patogeni biologici îndeplinesc aproape toate aceste criterii. Există patru agenți care sunt deosebit de îngrijorători în prezent . Cu toate acestea , noile „progrese” care creează Super -patogenii modificați genetic , concepuți pentru a satisface nevoile bioteroriștilor, vor adăuga probabil noi microorganisme pe lista „celor mai căutate” . În prezent , experții consideră, în general , antraxul , ciuma , tularemia și variola drept cele patru principale arme biologice potențiale . Alte microorganisme care ar putea fi utilizate includ *Clostridium botulinum* (toxine botuliste), *Brucella* , *Coxiella burnetii* (febra Q), virusul alfa (encefalita ecvină) -- ----- __ și febre hemoragice (virusul Ebola și agentul Marburg).

Personalul medical trebuie să fie conștient de manifestările clinice , modurile de transmitere , testele de diagnostic adecvate și opțiunile de tratament și profilactice disponibile pentru gestionarea unui atac biologic . Institutul *de Cercetare Medicală* pentru Boli Infecțioase al Armatei SUA (USAMRIID) recomandă o abordare în 10 etape :

1. Mențineți un indice ridicat de suspiciune. Ori de câte ori este posibil , aceste boli trebuie tratate în stadiile incipiente, când simptomele tind să fie nespecifice . Fără un indice ridicat de suspiciune , tratamentul poate fi amânat , iar mortalitatea poate crește semnificativ.

2. Protejați-vă. Utilizarea filtrelor de particule de înaltă eficiență (HEPA) sau chiar a măștilor chirurgicale este justificată atunci când se suspectează o boală respiratorie contagioasă sau a fost eliberat un agent patogen aerosolizat . Toți lucrătorii din domeniul sănătății ar trebui să fie la zi cu vaccinările corespunzătoare.
3. Evaluați pacientul. Obțineți rapid un istoric al simptomelor recente; indicii epidemiologice (vezi punctul 9); semne vitale; un examen pulmonar, cardiovascular și cutanat; și o evaluare a funcției motorii .
4. Decontaminați, dacă este necesar. Pacienții, de obicei, pre- Statul pe scaun timp de mai multe zile după expunerea la agenți biologici face ca decontaminarea să fie inutilă . Decontaminarea este necesară mai frecvent după expunerea la agenți chimici . Clor (0,1%) este un decontaminant eficient care distruge chiar și cel mai puternic agent biologic , sporii de antrax .
5. Stabilirea unui diagnostic. Abordările diagnostice depind de agent și sunt revizuite ulterior în acest capitol . Acolo unde este cazul, trebuie obținute și analizate tampoane nazale și faringiene (folosind raion în loc de bețișoare de bumbac), culturi de sânge, urină și spută . În prezent, sunt în curs de dezvoltare teste de diagnostic rapid îmbunătățite , iar probele trebuie furnizate Centrelor pentru Controlul *și Prevenirea Bolilor* (CDC: Număr de contact de urgență 1-770-488-7100), USAMRIID (1-888 - USARIID) sau *Filialei de agenți patogeni speciali a Centrelor de Operațiuni de Urgență* (1-301-619-4728).
6. Asigurați un tratament adecvat . Terapia este cea mai eficientă în perioada prodromală , când semnele clinice nu permit un diagnostic specific . Amânarea tratamentului până când manifestările clinice sunt mai dezvoltate duce adesea la complicații grave sau deces . În contextul adecvat , terapia empirică trebuie luată în considerare cu tărie la pacienții cu boli febrile nediferențiate sau pneumonie . Doxiciclina este utilă în special atunci când se are în vedere un agent bioterorist , deoarece acest antibiotic tratează antraxul , ciuma , tularemia, febra Q și bruceloza . Fluorochinolonele pot avea , de asemenea, un rol în terapia empirică .
7. Practicați un control eficient al infecțiilor. Pentru aproape toți agenții, precauțiile standard oferă o protecție adecvată . Cele trei excepții sunt variola (necesită precauții stricte împotriva transmiterii prin aer) , ciuma pneumonică (necesită precauții împotriva transmiterii prin picături) și febra hemoragică virală (necesită precauții de contact).
8. Anunțați autoritățile relevante. Oficialii din domeniul sănătății publice și laboratoarele clinice trebuie notificați imediat cu privire la posibilul atac biologic . Acțiunile rapide ale oficialilor din domeniul sănătății publice pentru a furniza medicamente adecvate, a înființa echipe de triaj și manipulare adecvată și a evalua amploarea atacului reduc numărul victimelor și salvează vieți.
9. Asistență în investigațiile epidemiologice. Este esențial ca personalul medical să aibă o înțelegere fundamentală a principiilor epidemiologice. Ori de câte ori este posibil, trebuie obținute și furnizate personalului din domeniul sănătății publice istoricul ocupațional și de călătorie, înregistrările de vaccinare, expunerea la alimente sau apă contaminate și informații despre prietenii sau colegii care s- au îmbolnăvit .
10. Fiți competenți. În perioadele de amenințare sporită, personalul medical este inundat de date privind mai mulți agenți biologici , dar cunoștințele și competența pot scădea în timp . Este foarte important ca fiecare persoană să fie competentă în gestionarea acestei probleme improbabile , dar de amploare .

(Adaptat din manualul USAMRIID Medica , *Managementul accidentelor biologice* . *Accesați* www.usamriid.army.mil/education pentru instruire suplimentară .)

■ ANTRAXUL

Antraxul este o infecție naturală la animale , în principal în principal erbivore . Oamenii pot contracta boala de la animale sau produse de origine animală infectate. Odată cu apariția vaccinurilor pentru animalele domestice , această boală este rar întâlnită în țările dezvoltate . Prin urmare, aproape niciun - profesionist din domeniul sănătății nu este familiarizat cu manifestările clinice ale acestui microorganism potențial letal .

Statele Unite, Uniunea Sovietică și Irakul au fabricat spori de antrax care pot fi dispersați sub formă de aerosoli . În 2001 , sporii de antrax au fost folosiți pentru prima dată în istorie ca armă biologică împotriva cetățenilor americani . Acest atac a subliniat importanța recunoașterii și tratamentului timpuriu al antraxului pulmonar și cutanat .

MICROBIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Bacillus anthracis este o tijă Gram-pozitivă care poate crește cu ușurință pe medii nutritive convenționale. Pe plăcile de agar-sânge, coloniile nehemolitice sunt gri - albicioase , cu margini aspre . Coloniile aderă puternic la mediu și nu pot fi ușor deplasate cu o ansă. Atunci când această bacterie întâlnește condiții de mediu nefavorabile, formează cu ușurință endospori. Sporii sunt foarte rezistenți la condiții adverse și pot supraviețui temperaturilor extreme, pH-ului ridicat , nivelurilor ridicate de salinitate și dezinfectanților.

Când sporii sunt inhalați, dimensiunile lor mici le permit să ajungă la bronhiole și alveole mici , unde macrofagele îi fagocitează și îi transportă la chisturile limfatice hilare și perihilare . În condiții favorabile de mediu la o gazdă , sporii germinează, iar bacteriile încep să se înmulțească rapid .

Bacteriile produc trei exotoxine: un antigen protector , o mutație și o mutație a edemului. Antigenul protector se leagă de receptori specifici de la suprafață .
celular și formează un canal care facilitează intrarea edemelor și a mutațiilor letale. Acești doi agenți duc la inflamație și moarte celulară. Mutația letală este o protează care se leagă de kinaze MAP (proteină activată de mitogen) specifice , blocând semnalele celulare importante pentru chemotaxia neutrofilelor , supraviețuirea celulelor macrofage și producerea de citokine în celulele imune . Ca
Drept urmare, sistemul imunitar al gazdei este paralizat, iar bacteriile continuă să crească rapid și să intre rapid în fluxul sanguin pentru a produce bacteriemie, o _i
------- - „:x.:_ _ii_ —

EPIDEMIOLOGIE

Aproape toate cazurile de antrax din Statele Unite rezultă din contactul cu produse de origine animală importate din Asia, Orientul Mijlociu și Africa . Lâna, părul de capră și pieile de animale sunt cele mai frecvente surse de infecție . Un caz de antrax prin inhalare, contractat din piei contaminate, a fost raportat recent în Pennsylvania. Cazurile au fost, de asemenea, urmărite la peri de pământuf de ras, haine de lână, fire, tobe și bongouri din piele de capră și preparate din heroină .

Cea mai mare epidemie de antrax din ultimii ani a avut loc la Sverdlovsk (acum Ekaterinburg), în Rusia.

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza și căile de propagare a antraxului

1. *Bacillus anthracis* este o bacterie aerobă gram-pozitivă , nehemolitică pe plăci de agar cu sânge.
2. În condiții nutriționale precare, *B. anthracis* formează spori:
   a) Sporii rezistă la căldură, salinitate ridicată, pH alcalin și mulți dezinfectanți.
   b) Când sporii aerosolizați pătrund în plămân, aceștia sunt ingerați de macrofage și transportați în mediastin.
3. Sporii germinează în mediastin, iar bacteriile produc trei exotoxine:
   a) Antigenul protector se leagă de receptorii celulei gazdă și permite intrarea mutațiilor letale și edematice.
   b) Mutațiile letale și cele ale edemei paralizează sistemul imunitar și produc edem și moarte celulară.
4. Transmiterea naturală a bolii are loc prin intermediul produselor animale infectate (de exemplu , lână, păr de capră, piei de animale).
5. Sporii de antrax pot fi pulverizați intenționat ca armă bioteroristă. Antraxul a fost transformat în armă prin poștă în 2001. Lucrătorii poștali și alte persoane care manipulează corespondența prezintă un risc ridicat.

19/9. Cele aproximativ 96 de cazuri de inhalare au dus la 64 de decese. S-a suspectat eliberarea accidentală de spori de antrax din instalațiile de producere a armelor microbiene , iar analiza recentă a reacției în lanț a polimerazei (PCR) a probelor de țesut de la 11 victime a confirmat această suspiciune.

Introducerea deliberată a sporilor de antrax în scrisorile trimise prin intermediul Serviciului Poștal al Statelor Unite în 2001 a dus la 11 cazuri de antrax prin inhalare și 11 cazuri de antrax cutanat . Lucrătorii poștali au fost expuși în mod special riscului din cauza sporilor eliberați din plicurile sigilate în timpul procesului de expediere . De asemenea, a avut loc contaminarea încrucișată a corespondenței .

Ca urmare a unor astfel de evenimente, li s-au dat instrucțiuni
Tuturor destinatarilor li s-a recomandat să evite deschiderea corespondenței suspecte. Dacă se găsește pulbere într-un plic , scrisoarea trebuie pusă cu grijă deoparte , camera trebuie evacuată rapid, iar autoritățile competente trebuie anunțate imediat . Aceste evenimente din 2001 au subliniat importanța instruirii personalului de sănătate publică și siguranță publică cu privire la manipularea corectă a probelor potențial contaminate, precum și la decontaminare și profilaxie.

MANIFESTĂRI CLINICE

CAZUL 14.1

Un bărbat în vârstă de 63 de ani a fost adus la camera de gardă de soția sa, cu febră, mialgie și stare generală de rău, care prezentau o evoluție de patru zile. Soția sa a raportat că bărbatul nu a prezentat nicio plângere de iritație a gâtului sau rinoree.

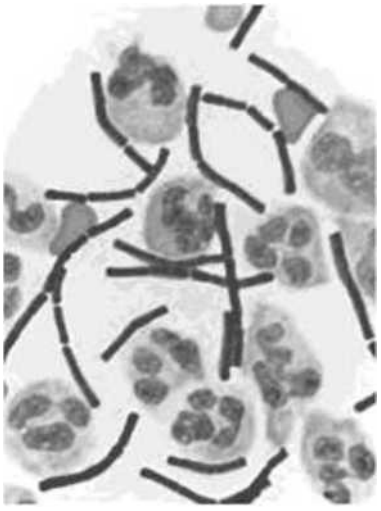


Figura 14.1. Antrax pulmonar cu diseminare la nivelul meningelor. **A.** Această radiografie toracică arată un mediastin extins. **B.** Colorația Gram a lichidului cefalorahidian arată bastonașe Gram-pozitive în formă de dubă cutie. *Vezi imaginea color din Planșa 3. sau alte simptome ale tractului respirator superior. Pacientul s-a trezit confuz și dezorientat în dimineața internării. Istoricul medical anterior al acestui bărbat includea hipertensiune arterială ușoară și plasarea de stent coronarian pentru cardiopatie aterosclerotică.*

Istoricul epidemiologic a indicat că pacientul era redactor foto pentru un ziar important din Florida, unde își petrecea cea mai mare parte a zilei revizuind fotografii trimise prin poștă sau prin internet. La **examenul fizic** *, acesta era letargic și dezorientat. Temperatura sa era de 39°C; tensiunea arterială de 150/80 mmHg; pulsul de 110 bătăi pe minut; iar frecvența respiratorie de 18 respirații pe minut. Un examen auro-nasal și gât nu a evidențiat eritem sau exudat faringian și nu s-a observat rigiditate nucală. Se auzea sforăit bibasilar fără crepitături în plămâni, dar nu se auzeau murmure, frecări sau galopuri în inimă. Abdomenul era moale și nedureros și nu exista organomegalie. Pielea pacientului era curată, iar un examen neurologic nu a relevat deficite focale.*

Testele de laborator au arătat un hematocrit de 46% și un număr de leucocite periferice (LEU) de 9400/mm³ · cu 77% leucocite polimorfonucleare (PMN), 15% limfocite și 8% monocite. O radiografie toracică a relevat infiltrate bazale și un mediastin extins (Figura 14.1A). Lichidul tulbure de la o puncție lombară conținea globule roșii (1375/mm³) , leucocite (4750/mm³ · cu 81% PMN și 19% monocite), 666 mg/dl de proteine și 57 mg/dl de glucoză. O colorație Gram a lichidului cefalorahidian (LCR) a relevat numeroase PMN și mulți bacili Gram-pozitivi mari, atât singulari, cât și în lanțuri (Figura 14.1B). B. anthracis a crescut în culturile de sânge și LCR .

În ciuda administrării de penicilină în doze mari, pacientul a suferit convulsii de tip grand mal, hipotensiune arterială, acidoză și insuficiență renală. În a treia zi de spitalizare, a decedat din cauza unui stop cardiorespirator asistolic. Autopsia nu a relevat nicio consolidare a parenchimului pulmonar. Alte constatări au inclus 50 ml de sânge gros în mediastin și mai multe chisturi limfatice mărite (1 până la 2 cm). La examinarea transversală, chisturile limfatice erau hemoragice . (Adaptat după Bush LM, Abrams BH, Beall A, Johnson CC. Index case of fatal inhalational anthrax due to bioterorism in the United States. N Engl J Med. 2001;345:1607-1610)

Este foarte important ca personalul medical să fie familiarizat cu manifestările clinice ale antraxului . La pacienții cu boli febrile sau leziuni cutanate de cauză neclară , istoricul ocupațional și al expunerii poate fi deosebit de util în concentrarea asupra posibilității antraxului . În timpul atacului bioterorist din 2001 din Statele Unite, recunoașterea timpurie a unui caz identificat (cazul 14.1) în sudul Floridei de către un specialist în boli infecțioase a dus la administrarea rapidă a profilaxiei antibiotice și a salvat multe vieți . Din păcate , mulți alți medici nu au reușit să recunoască manifestările precoce ale antraxului prin inhalare la lucrătorii poștali, iar acești pacienți au fost externați din camera de urgență doar pentru a se întoarce ulterior cu o boală fatală în stadiul cel mai avansat . Recunoașterea timpurie a multor cazuri cutanate de antrax ar fi putut alerta autoritățile din New York mai devreme că un atac bioterorist fusese lansat și în acel stat .

Inhalarea antraxului (carbunculului)

Este important ca medicii să fie conștienți de prezentarea bifazică a antraxului inhalator . Recunoașterea și tratamentul în prima fază pot salva vieți .

Este foarte probabil ca pacientul din cazul 14.1 să fi inhalat spori dintr-o scrisoare contaminată trimisă ziarului său și să fi

dezvoltat o boală asemănătoare răcelii timp de patru zile înainte de debutul afectării mediastinale fulminante cu bacteriemie și meningită . Deoarece pacientul nu a solicitat asistență medicală în faza incipientă a bolii , decesul său nu a putut fi prevenit .

PRIMA FAZĂ

Între una și cinci zile după inhalarea sporilor , pacientul prezintă simptome sugestive pentru un sindrom viral: tuse seacă, stare generală de rău , oboseală, mialgie și febră ușoară. Ocazional , se raportează o senzație de greutate în piept . La examinare se poate auzi sforăit , dar, în afară de febră , nu se observă alte anomalii fizice . Așa cum s-a menționat în cazul 14.1, faringita și rinita nu însoțesc de obicei inhalarea de antrax .

Dacă nu se obține un istoric ocupațional și de expunere complet , iar antraxul prin inhalare este inclus în diagnosticul diferențial , pacienții sunt frecvent trimiși acasă cu antipiretice pentru un presupus sindrom viral . În această perioadă , sporii sunt transportați de macrofagele pulmonare din parenchimul pulmonar la chisturile limfatice mediastinale . În acest stadiu, tratamentul cu antibiotice ar trebui să prevină progresia către a doua fază.

A DOUA FAZĂ

În 2 până la 4 zile , simptomele dispar temporar , dar sunt urmate rapid de o a doua etapă a bolii, mai severă. În acest moment, sporii germinează în chisturile limfatice mediastinale , iar antigenul protector , mutația letală și mutația edemului sunt produse de bacilii antraxului care se înmulțesc rapid. Necroza și inflamația hemoragică se dezvoltă curând , ducând la debutul rapid al insuficienței respiratorii severe cu dispnee, cianoză și diaforeză difuză, însoțite de febră , tahicardie și tahipnee. La auscultația pulmonară, există raluri și crepitături umede evidente, iar acestea pot fi constatări evidente compatibile cu efuziunile pleurale. Radiografia toracică arată un mediastin extins, fără infiltrat parenchimatos definitiv. De asemenea, sunt frecvent evidențiate efuziuni pleurale (Figura 4 *A* - IAX) .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește inhalarea antraxului

1. Prima fază se prezintă ca un sindrom asemănător unui virus. Nu există faringită sau rinită, dar poate fi prezentă senzația de apăsare în piept. Tratamentul previne de obicei a doua fază, potențial fatală.

2. A doua fază apare după o scurtă perioadă asimptomatică și poate include:

a) Debutul brusc al insuficienței respiratorii severe, febrei, tahicardiei și tahipneei.
b) La examinarea toracică se observă crepituri. Radiografia toracică arată un mediastin extins, frecvent cu revărsate pleurale.
c) Toracocenteza relevă lichid hemoragic pozitiv pentru *Bacillus anthracis* la colorația Gram și la cultură.
d) Confuzia apare în jumătate din cazuri, iar lichidul cefalorahidian conține leucocite polimorfonucleare și este pozitiv pentru *B. anthracis* la colorația Gram și la cultură.
e) În stadiul terminal, hemoculturile sunt pozitive pentru bacilii antraxului. Decesul survine 24 de ore mai târziu și poate surveni la mijlocul sentinței.

Combinația dintre un mediastin extins și revărsat pleural ar trebui să ridice imediat posibilitatea antraxului prin inhalare . Toracocenteza relevă lichid hemoragic , iar o colorație Gram și o cultură sunt de obicei pozitive. Așa cum este descris în cazul 14.1.

urmată de letargie și comă se poate dezvolta în aproape jumătate din cazuri, ca o consecință a meningitei . În puncția lombară , lichidul cefalorahidian (LCR) conține PMN-uri și bastonașe mari, gram-pozitive, de tip van (Figura 14.1B). În stadiile terminale ale bolii, hemoculturile sunt de obicei pozitive pentru *B. anthracis* . Decesul survine de obicei în decurs de 24 de ore și poate fi însoțit de șoc septic. Moartea poate fi foarte subită , iar s- a *raportat* că pacienții au decedat „la mijlocul sentinței " .

Antrax cutanat

Bolile de piele sunt cea mai frecventă manifestare a antraxului . Între 1 și 7 zile după inocularea sporilor în piele , se dezvoltă o mică papulă . În următoarele 3 până la 4 zile , leziunea progresează spre o veziculă cu diametrul de 1 până la 3 cm . Adesea , eritemul sau edemul neerodat înconjoară vezicula . Inițial , lichidul vezicular este seros și conține un număr mare de microorganisme. Vezicula devine ulterior...

Figura 14.2. Antrax cutanat. Observați escara neagră și marginile edematoase ale acestei leziuni de 7 zile. *Vedeți imaginea color din Planșa 3.*

Se deschide și la baza ulcerului apare o escară neagră distinctă (Figura 14.2). Numele „ antrax " (din greacă carbon) se referă

la această escară neagră caracteristică .

În ciuda eritemului și inflamației , leziunile nu sunt dureroase, dar pot fi ușor însoțite de mâncărime . Infecția cutanată poate fi însoțită de limfangita , limfadenopatia , febra și starea generală de rău . După câteva săptămâni, leziunea cutanată se usucă și se formează o cicatrice permanentă. Leziunile apar în principal pe zonele expuse ale corpului. Brațele sunt cel mai frecvent loc de infecție ; fața și gâtul sunt, de asemenea, frecvent afectate . De obicei, se găsește o singură leziune , deși se pot infecta mai multe locuri ca urmare a inoculărilor simultane .

PUNCTE CHEIE

Despre antraxul cutanat

1. De obicei, se dezvoltă ca o singură leziune într-o zonă expusă a corpului, cel mai frecvent loc fiind brațul.
2. Se dezvoltă la 1 până la 7 zile după inoculare; începe sub forma unei papule.
3. Progresează timp de 3 până la 4 zile și devine o veziculă umplută cu microorganisme; marginea este edematoasă.
4. Apoi, leziunea se rupe și formează o crustă neagră.
5. Nu este dureros, dar mă mănâncă.
6. Se vindecă spontan în câteva săptămâni, lăsând în urmă o cicatrice.

Antraxul gastrointestinal

Infecțiile gastrointestinale nu au fost raportate în Statele Unite și nu reprezintă o consecință clinică așteptată a unui atac bioterorist. Această boală apare în principal în țările în curs de dezvoltare , de obicei după ingerarea de carne contaminată. Perioada de incubație este de obicei de 3 până la 5 zile . Pacienții prezintă inițial greață , vărsături , anorexie și febră. Aceste simptome sunt urmate rapid de dureri abdominale acute, hematemeză și diaree cu sânge. Constatările examinării sugerează un abdomen chirurgical acut și se observă leucocitoză moderată cu forme de benzi imature. Progresia rapidă către toxemie și șoc duce la deces la 2 până la 5 zile de la debutul simptomelor .

A fost descrisă și o formă orofaringiană de antrax . Leziunile inflamatorii asemănătoare leziunilor cutanate se dezvoltă în faringele posterior, palatul dur și amigdale . Necroza și edemul țesutului sunt însoțite de iritații ale gâtului , disfagie, febră, limfadenopatie regională și toxemie .

DIAGNOSTIC

Un istoric epidemiologic amănunțit este cel mai important mijloc de obținere a unui diagnostic . În cazurile de infecție naturală, un istoric de contact cu erbivore sau produse erbivore , în special dacă produsele provin din afara Statelor Unite, ar trebui să ridice posibilitatea apariției antraxului . În cazul unui posibil atac bioterorist, istoricul ocupațional și un istoric de expunere la o zonă contaminată sunt indicii importante. Până în momentul în care colorațiile Gram și culturile de sânge și LCR sunt pozitive, boala a progresat deja către a doua etapă, fatală. Prin urmare, diagnosticul trebuie să fie prezumtiv , iar pragul de tratament trebuie să fie scăzut pentru a preveni progresia bolii ușor simptomatice către o boală care pune viața în pericol.

În scopuri epidemiologice , se poate obține Probele se prelevează din nas și din față folosind tampoane cu vârf de raion . Culturile din aceste locuri sunt specifice , dar nu sunt sensibile și, la un pacient individual, nu pot fi utilizate pentru a decide dacă se va iniția tratamentul. Probele nazale pot fi utilizate pentru a determina perimetrele fizice de expunere , iar datele rezultate pot fi utilizate pentru a determina cine ar trebui să primească antibiotice profilactice . Aspectul fizic al leziunilor cutanate este caracteristic , iar colorațiile Gram și culturile de la baza ulcerului sunt frecvent pozitive. Sunt disponibile teste imunosorbente legate de enzime (ELISA) pentru a măsura titrurile de anticorpi împotriva toxinei letale și a edemului. O creștere a titrurilor multiple cu un factor de patru pe săptămână sau a unui singur titru până la 1:32 este considerată pozitivă .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul de antrax

1. Istoricul epidemiologic este important, iar diagnosticul este adesea prezumtiv.
2. Bețișoarele nazale sunt utile pentru determinarea - parametrilor de expunere fizică, dar nu și pentru a decide asupra tratamentului individual sau a profilaxiei.
3. Colorația Gram și cultura leziunilor cutanate sunt frecvent pozitive.
4. Hemoculturile și culturile pozitive din lichidul cefalorahidian sunt adesea asociate cu un rezultat fatal.
5. Sunt disponibile teste imunosorbente legate de enzime pentru anticorpi împotriva mutațiilor letale și a edemelor.

TRATAMENT

Deși penicilina a fost recomandată ca tratament de elecție pentru antraxul natural , au fost raportate tulpini rezistente la penicilină, care apar în mod natural. Tulpinile de antrax rezistente la penicilină au fost, de asemenea, create ca arme bioteroriste, iar protocolul militar recomandă ciprofloxacina intravenoasă (400 mg de două ori pe zi) sau doxiciclina (doză de încărcare de 200 mg, urmată de 100 mg de două ori pe zi) ca terapie de primă linie (vezi Tabelul 14.1). Penicilina este recomandată ca alternativă odată ce sensibilitățile au fost stabilite. Deoarece tratamentul cu penicilină induce activitatea beta -lactamazei , penicilina trebuie combinată cu un antibiotic suplimentar . Alte antibiotice care prezintă activitate împotriva antraxului (și care pot fi combinate cu oricare dintre agenții menționați mai sus la pacientul în stare critică) includ rifampicina, vancomicina, imipenem, clindamicina și claritromicina. Tratamentul trebuie continuat timp de 60 de zile, cu

trecerea la antibiotice orale pe măsură ce starea clinică a pacientului se îmbunătățește . Excizia leziunilor cutanate este contraindicată din cauza riscului crescut de precipitare a bacteriemiei. Cu toate acestea , după terapia antibiotică adecvată , pot fi necesare excizia și grefa de piele .

apariția antibioticelor , antraxul cutanat avea o rată a mortalității de 10 până la 20%. Cu un tratament antibiotic adecvat , mai puțin de 1% dintre pacienți decedează. În ciuda antibioticelor adecvate și a suportului respirator, antraxul prin inhalare este frecvent fatal. În atacul bioterorist din Statele Unite din 2001 , jumătate dintre pacienții care au contractat antrax prin inhalare au supraviețuit , demonstrând că administrarea rapidă de antibiotice poate salva vieți în stadiul doi incipient al antraxului pulmonar . Bolile gastrointestinale sunt, de asemenea, asociate cu o mortalitate ridicată (25% până la 100%) .

PROFILAXIE

Un vaccin produs cu microbi distruși , derivați dintr -o componentă de exotoxină a antraxului , este disponibil și recomandat tuturor lucrătorilor din industrie care prezintă riscul de expunere la produse de origine animală contaminate . Ca urmare a preocupărilor sporite cu privire la războiul biologic și bioterorism, personalul militar este acum și vaccinat. Până în - prezent , studiile de supraveghere nu au detectat nicio reacție adversă gravă sau neașteptată . Vaccinul, care este disponibil prin intermediul CDC (telefon în Statele Unite 770-488-7100; Web: http://cdc.gov), se administrează în șase doze la intervale de două săptămâni.

În cazurile în care se suspectează expunerea la B. *anthracis* , *se* RECOMANDĂ profilaxia antibiotică și vaccinarea . Schema de elecție este o fluorochinolonă orală sau, dacă fluorochinolonele sunt contraindicate , doxiciclină (vezi tabelul 14.1). Profilaxia trebuie continuată până la excluderea expunerii . Dacă expunerea este confirmată , profilaxia trebuie continuată timp de 4 săptămâni la persoanele care au primit trei sau mai multe doze de vaccin și timp de 60 de zile la pacienții nevaccinați . În special , în atacul bioterorist j_oaai _____r_ji__ ii: _J __ _/i_ ₄ *An/* J- i__:_____ _____

PUNCTE CHEIE

Despre tratamentul și prevenirea antraxului

1. Pragul de tratament ar trebui să fie foarte scăzut în cazul unui atac bioterorist.

a) Se administrează ciprofloxacină, levofloxacină sau doxiciclină pe cale orală.
b) Terapia combinată este recomandată pentru pacientul în stare critică: adăugați rifampicină, vancomicină, imipenem, clindamicină sau claritromicină la schema terapeutică de bază.
c) Evitați excizia leziunilor cutanate, deoarece aceasta - prezintă riscul de precipitare a bacteriemiei.
d) sporii nou germinați pot provoca o recidivă.

2. Toate persoanele suspectate că au fost expuse trebuie să beneficieze de profilaxie:

a) Se administrează o fluorochinolonă (ciprofloxacină, levofloxacină sau ofloxacină) sau, opțional, doxiciclină timp de 60 de zile.
b) Vaccinul pe bază de exotoxină dezactivată se administrează personalului militar și lucrătorilor cu risc de expunere; sunt necesare 6 doze pentru imunitate , urmate de revaccinare anuală.
c) Decontaminați zonele expuse și bunurile personale cu hipoclorit 0,5%.

Cuadro 14.1. Tratamiento antibiótico contra agentes bacteriológicos utilizados en el bioterrorismo

Enfermedad	Medicamento	Dosis	Eficacia relativa	Comentarios
		Ántrax, profilaxis		
				Duración: 60 días
	Ciprofloxacino	500 mg PO c/12 h	Primera línea	También para la enfermedad cutánea
	Levofloxacino	500 mg PO c/24 h		
	Doxiciclina	100 mg PO c/12 h		También para la enfermedad cutánea
		Ántrax, tratamiento		
	Ciprofloxacino o doxiciclina	400 mg IV c/12 h 200 mg, después 100 mg IV c/12 h	Primera línea	Duración: 60 días
	En la enfermedad grave puede combinarse con:			
	Penicilina G o rifampicina o vancomicina o imipenem o clindamicina o claritromicina	4 x 10_6 U IV c/4 h 600 mg PO o IV c/24 h 1 g IV c/12 h 500 mg IV c/6 h 600 a 900 mg IV c/8 h 500 mg PO c/12 h		Sólo si se confirma que el ántrax es sensible a la
		Plaga, profilaxis		
	Doxiciclina	100 mg c/12 h		Duración: 7 días
		Plaga, tratamiento		
				Duración: 10 a 14 días
	Estreptomicina o gentamicina o doxiciclina	15 mg/kg IM c/12 h 5 mg/kg IV c/24 h 200 mg después 100 mg IV c/12 h	Primera línea	Igualmente efectivas
	Ciprofloxacino	400 mg IV c/12 h	Opcional	Probablemente efectivas, pero hay poca experiencia clínica
	Cloranfenicol	500 mg IV c/6 h		Tratamiento para la meningitis
		Tularemia, profilaxis		
	Ciprofloxacino	500 mg PO c/12 h		Duración: 2 semanas
	Doxiciclina	100 mg PO c/12 h		
		Tularemia, tratamiento		
	Gentamicina	5 mg/kg IV c/24 h	Primera línea	Duración: 10 a 14 días
	Estreptomicina	10 a 15 mg/kg IM c/12 h	Opcional	
	Doxiciclina	200 mg después 100 mg IV c/12 h		

Cei expuși au respectat regimul recomandat de 60 de zile . Nerespectarea regimului nu a fost însoțită de rezultate adverse . Cu toate acestea, deoarece sporii pot rămâne în organism perioade lungi de timp înainte de a germina, profilaxia trebuie prelungită, iar pacienții trebuie monitorizați îndeaproape după finalizarea tratamentului cu antibiotice . În primele zile , pielea expusă pe scară largă trebuie spălată cu apă și săpun , iar bunurile personale trebuie decontaminate cu hipoclorit 0,5% (o parte înălbitor de uz casnic la 10 părți apă).

■ CIUMĂ

La fel ca antraxul , ciuma este în primul rând o boală animală . Microorganismul cauzator, *Yersinia pestis ,* infectează în principal rozătoarele. În Statele Unite, gazdele cele mai comune sunt veveriţele şi câinii de prerie. Un focar legat de pisici a fost raportat şi în sud-vestul Statelor Unite . *Boala* se transmite oamenilor prin purici infectaţi de la rozătoare. Aproape 10 cazuri umane sunt raportate anual în sud -vestul Statelor Unite la sfârşitul primăverii, vara şi începutul toamnei . Focarele bolii apar frecvent în ţările în curs de dezvoltare din întreaga lume .

Y. pestis a fost folosită ca armă biologică în timpul celui de-al Doilea Război Mondial , când japonezii au eliberat purici infectaţi cu ciumă în China. Cu toate acestea, răspândirea bolii s-a dovedit imprevizibilă şi ineficientă . Ulterior, atât Statele Unite , cât şi fosta Uniune Sovietică au dezvoltat metode fiabile şi eficiente pentru aerosolizarea acestui agent.

MICROBIOLOGIE ŞI PATOGENEZĂ

Y. pestis este un bacil gram-negativ care creşte aerob pe lame standard cu nutrienţi , inclusiv agar cu sânge şi agar MacConkey . Microorganismul creşte lent, necesitând adesea 48 de ore pentru a deveni evident, iar coloniile sunt mici şi cenuşii .

Când un purice infectat muşcă un om, acesta regurgitează mii de microorganisme pe piele, unde acestea sunt fagocitate de PMN-uri şi monocite. *Y. pestis* este de obicei eliminată de PMN-uri , dar este capabilă să supravieţuiască şi să se reproducă în monocite, evitând sistemul imunitar al gazdei .

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia şi patogeneza ciumei

1. De obicei, se răspândeşte prin intermediul puricilor rozătoare; cazurile sunt observate ocazional în sud-vestul Statelor Unite.
2. Fosta Uniune Sovietică şi Statele Unite au dezvoltat - metode de aerosolizare a bacililor.
3. PMN-urile şi monocitele ingerate sunt capabile să se replice în monocite.

a) Produce inflamaţie acută şi necroză în ţesuturi.
b) Se răspândeşte la chisturile limfatice regionale, formând bubonuri fluctuante.
c) Intră uşor în fluxul sanguin.

Monocitele infectate transportă microorganismul la chisturile limfatice , unde agentul patogen se replică activ , provocând inflamaţie acută şi necroză tisulară. Chisturile limfatice regionale se măresc , formând buboni . *Y. pestis* poate, de asemenea, să pătrundă rapid în fluxul sanguin . Ca şi alte bacterii Gram-negative , produce endotoxine şi posedă , de asemenea, alţi factori de virulenţă , inclusiv o coagulază şi o fibrinolizină .

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecţia naturală rezultată în urma muşcăturilor de purici produce ciuma bubonică . Perioada de incubaţie este de obicei de 2 până la 8 zile , terminându-se cu apariţia bruscă a febrei, frisoanelor , slăbiciunii şi durerilor de cap . În câteva ore, pacientul dezvoltă un grup de chisturi limfatice mărite şi foarte dureroase, numite „ bubon". Se observă inflamaţie .

Umflarea este pronunţată, iar durerea este atât de acută încât pacientul evită să mişte zona infectată . De obicei, bubonele sunt umflături în formă de ou, cu o lungime de 1 până la 10 cm. În decurs de 2 până la 4 zile , pacientul decedează din cauza şocului septic . Tromboza se poate dezvolta în vasele mici , producând necroză tisulară periferică , iar gangrena poate necesita amputarea . La unii pacienţi, bubonele nu apar, iar pacientul se prezintă într-o stare muribundă din cauza bacteriemiei de grad înalt. Meningita se poate dezvolta la un procent mic de pacienţi.

Dacă bioteroriştii ar aerosoliza Y. *pestis* , principala manifestare clinică ar fi o ciumă pneumonică . După o perioadă de incubaţie de 2 până la 4 zile, apar brusc febră, frisoane şi mialgie . În decurs de 24 de ore , pacienţii J ! J_ .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce priveşte manifestările clinice ale ciumei

1. În forma bolii transmisă de purici, perioada de incubaţie este de 2 până la 8 zile, urmată de

a) febră, frisoane, slăbiciune şi dureri de cap şi
b) formarea de buboni (foarte dureroasă).
c) În 2 până la 4 zile, şocul septic produce gangrenă periferică şi moarte.

2. Forma pneumonică este mai probabilă într-un atac bioterorist.

a) Perioada de incubaţie este de 2 până la 4 zile, producând frisoane, febră şi dureri musculare.
b) În decurs de 24 de ore, încep producerea de spută cu sânge şi durerea în piept, urmate de dispnee şi cianoză.
c) Decesul survine în decurs de 18 ore dacă nu se iniţiază tratamentul cu antibiotice. Deficitul de coagulază şi fibrinolizină produce necroză tisulară. Sputa poate fi, de asemenea, mucopurulentă sau apoasă. Alte simptome frecvente includ dureri în piept, dureri abdominale, greaţă, vărsături şi diaree . Dacă administrarea de antibiotice nu este iniţiată în decurs

de 18 ore , rezultatul poate fi fatal . Pacienții prezintă dispnee, stridor și cianoză crescânde, urmate de stop respirator și colaps circulator.

DIAGNOSTIC

Posibilitatea unui atac biologic cu Y. *pestis trebuie* luată în considerare dacă un număr mare de pacienți încep să se prezinte LA departamentul de urgență cu hemoptizie și pneumonie severă cu progresie rapidă . Coloraţia Gram a sputei relevă adesea bacili gram-negativi. Un diagnostic prezumtiv poate fi pus și dacă se găsesc bacili pe frotiurile de sânge periferic . Diagnosticul definitiv se pune prin spută și hemoculturi, care durează adesea mai mult de 48 de ore, deoarece microorganismul are o rată de creștere lentă. A fost dezvoltat un test rapid ELISA pentru antigen (15 minute), care este foarte sensibil și specific . Detectarea PCR este în curs de dezvoltare și, la purici, este specifică și foarte sensibilă (poate detecta doar 11 microorganisme).

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și prevenirea ciumei

1. Boala este ușor de diagnosticat prin colorarea Gram a sputei sau a aspiratului ganglionilor limfatici; culturile necesită de obicei 48 de ore. O metodă PCR sensibilă este în curs de dezvoltare.
2. Tratamentul se face cu streptomicină, gentamicină sau doxiciclină timp de 14 zile; o întârziere mai mare de 24 de ore poate duce la deces.
   a) Ciprofloxacina poate fi eficientă.
   b) Folosește cloramfenicol pentru meningită.
3. Profilaxie:
   a) Precauțiile respiratorii (picături) pentru ciuma pneumonică trebuie luate timp de 48 de ore după începerea tratamentului cu antibiotice.
   b) Administrați doxiciclină timp de 7 zile după expunerea respiratorie.
   c) Se dezvoltă un vaccin.

TRATAMENT

Dacă nu se ia în considerare ciuma pneumonică și tratamentul antibiotic convențional pentru pneumonia dobândită în comunitate este inițiat incorect, infecția progresează , ducând la deces . Tratamentele de elecție sunt streptomicina, gentamicina și doxiciclina (vezi Tabelul 14.1 pentru doze) și trebuie continuate timp de 10 până la 14 zile. Ciprofloxacina este un alt regim terapeutic potențial eficient , dar experiența clinică cu acest agent este limitată . Cloramfenicolul este recomandat pentru tratamentul meningitei.

Debridarea chirurgicală a bubonilor nu trebuie efectuată din cauza riscului de răspândire a infecției la alte persoane. Aspirația cu ac a chisturilor limfatice poate oferi ameliorare și, de asemenea, furnizează material pentru cultură și colorare Gram . Chisturile limfatice se micșorează de obicei lent sub terapia cu antibiotice . Rata generală a mortalității în cazul ciumei pneumonice este de 60%; cu toate acestea, dacă terapia adecvată este amânată mai mult de 24 de ore, atunci rata mortalității este de aproape 100%. Rata mortalității în cazul ciumei bubonice este de 14 % , dar cu terapie precoce , toți pacienții ar trebui să supraviețuiască .

PROFILAXIE

Nu există transmitere interumană a *Y. pestis* . *Pacienții* cu ciumă pneumonică pot tuși și pot aerosoliza microorganismul, producând cazuri secundare de pneumonie . Prin urmare, pacienții cu boli pulmonare necesită izolare strictă, cu precauții privind administrarea de picături timp de cel puțin 48 de ore după inițierea terapiei cu antibiotice . Cei care au contact față în față cu pacienți cu pneumonie pestoasă trebuie să primească profilaxie cu doxiciclină orală (100 mg de două ori pe zi) timp de 7 zile sau pe durata expunerii potențiale plus 7 zile . La pacienții cu ciumă bubonică , sunt necesare doar precauții standard , iar profilaxia nu este necesară. Contactele trebuie observate timp de 7 zile .

Nu există vaccin disponibil. Producția unui vaccin autorizat, fabricat cu microbi uciși, a fost întreruptă în 1998. Vaccinul a fost eficient pentru prevenție . ciumă bubonică , dar nu și pentru inhalarea bolii . A fost dezvoltat un nou vaccin proteic recombinant care s-a dovedit a fi eficient împotriva inhalării bolii la animale și ar putea fi aprobat de Administrația pentru *Alimente și Medicamente din SUA* în viitorul apropiat.

■ TULAREMIE

Francisella tularensis este un alt agent patogen zoonotic care, în condiții naturale, infectează accidental oamenii . Infecția se contractează de obicei după contactul cu iepuri, bizami, castori, veverițe și păsări. De asemenea, a fost raportat un caz după o mușcătură de hamster. Vânătorii dezvoltă boala după ce jupuiesc animalele infectate și le gătesc și le mănâncă . Mai rar

, infecția poate fi răspândită la oameni prin căpușe, muște și țânțari. Picături de aerosoli de apă sau noroi contaminat pot fi produse la tunderea gazonului sau la efectuarea altor activități de grădinărit .

Tularemia este cel mai frecventă în zonele cu climă temperată în lunile de vară (transmitere prin insecte) și în timpul sezonului de vânătoare. Statele Unite (și probabil și alte țări) au transformat acest agent într-o armă. Au fost dezvoltate atât o formă uscată, cât și una umedă . La fel ca B. anthracis și *Y. pestis , F. tularensis se* transmite cel mai eficient în doze letale prin aerosoli.

MICROBIOLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Francisella este un cocobacil gram - negativ aerob de dimensiuni mici.
medii standard , necesită fie cisteină , fie cistină pentru a crește. Agarul de sânge glucoză-cistină promovează creșterea; cu toate acestea, este adesea necesar un mediu selectiv pentru a izola acest agent patogen din flora normală a pielii și a gurii. Peretele celular al acestei bacterii are o capsulă de acid gras care rezistă activității bactericide a sângelui. *Francisella* nu este cunoscută pentru producerea de exotoxine, dar exprimă o endotoxină lipopolisaharidă (LPS) a cărei potență este de o miime din LPS-ul *E. coli .*

Ca majoritatea infecțiilor naturale, tularemia începe atunci când *F. tularensis* pătrunde în organism printr-o mică fisură în piele. Microorganismul este fagocitozat de monocite, unde este capabil să supraviețuiască intracelular. *F. tularensis* poate crește și în hepatocite și celule endoteliale .

Pe măsură ce microorganismul crește și degradează celulele, acesta induce o reacție inflamatorie acută , iar necroza țesuturilor este urmată de formarea de granuloame. Imunitatea mediată celular joacă un rol esențial în controlul acestui agent patogen intracelular . Sunt necesare doar 10 până la 50 de bacterii pentru a produce o infecție pulmonară sau a pielii , ceea ce face ca acest microorganism să fie extrem de periculos pentru persoanele care lucrează în laboratoare.

MANIFESTĂRI CLINICE

Tabloul clinic al tularemiei este foarte asemănător cu cel al ciumei. Perioada de incubație este de obicei de 3 până la 5 zile , terminându-se cu apariția bruscă a febrei mari, frisoanelor , stări de rău , mialgiei, disconfortului toracic, vărsăturilor, durerilor abdominale și diareei. O plângere proeminentă este adesea o durere de cap generalizată.

cel mai adesea o formă ulceroglandulară . La locul pătrunderii bacteriene, se dezvoltă un ulcer dureros cu margini ridicate , asociat cu limfadenopatie regională dureroasă . Aproape 20% dintre pacienți pot dezvolta o afecțiune febrilă fără limfadenopatie și pot deveni hipotensivi. Diareea apoasă poate fi o plângere proeminentă, ducând la confuzie cu febra *tifoidă cauzată de Salmonella .*

Forma pneumonică este mai puțin frecventă în circumstanțe normale , dar poate apărea la tunzătorii de oi , fermieri și lucrătorii de laborator. Forma pneumonică este manifestarea așteptată în urma unui atac bioterorist cu aerosoli . Tabloul clinic este identic cu cel al ciumei pneumonice , cu excepția faptului că tusea este de obicei ușoară și seacă, mai degrabă decât productivă. Poate apărea hemoptizie, dar este rară. La unii pacienți, afecțiunile respiratorii pot să nu fie proeminente, iar principalele simptome pot semăna cu febra tifoidă.

DIAGNOSTIC

Prezentarea unui număr mare de pacienți cu bronhopneumonie

PUNTOS CLAVE

Sobre el modo de propagación y la patogénesis de la tularemia

1. *F. tularensis* es un cocobacilo gramnegativo que usualmente se propaga cutáneamente a partir de conejos, ratas almizcleras, castores, ardillas y pájaros infectados.
2. Se puede fabricar una forma aerosolizada.
3. El crecimiento en el cultivo requiere un medio complementado con cistina.
4. La pared celular tiene un alto contenido de ácido graso; produce una endotoxina de lipopolisacárido que es considerablemente menos potente que la producida por *Escherichia coli.*
5. Como un patógeno intracelular, induce una inflamación aguda y la formación de granulomas.
6. Un inóculo bajo (10 a 50 microorganismos) puede producir la enfermedad (muy peligroso).

PUNTOS CLAVE

Sobre las manifestaciones clínicas de la tularemia

1. Es clínicamente similar a la plaga; el período de incubación es de 3 a 5 días.
   a) Hay una aparición abrupta de fiebre, cefalea, malestar, mialgias, dolor abdominal y diarrea.
   b) La forma ulceroglandular se presenta como una úlcera dolorosa con bordes elevados y una linfadenopatía regional relacionada.
   c) Casi 20% de los pacientes se presenta con una enfermedad parecida a la fiebre tifoidea sin linfadenopatía.
2. Se espera bronconeumonía en un ataque bioterrorista: similar a la plaga excepto que la tos es leve y seca; la hemoptisis es poco común.

asociată cu tuse seacă ar trebui să ridice posibilitatea unui atac bioterorist care să vizeze Ftularensis . Radiografia *toracică* arată modificări compatibile *cu* bronhopneumonia în *50* % din cazuri după inhalare . Revărsatele pleurale pot fi observate la 15% dintre cei cu pneumonie . Aspirația lichidului pleural relevă de obicei limfocite, sugerând tuberculoză . Colorația Gram a sputei și a rănilor este de obicei negativă. Microorganismul poate fi identificat în chisturile limfatice prin colorare cu argint. Hemoculturile și culturile probelor de țesut pot fi pozitive, dar microorganismul trebuie să crească folosind un mediu care conține un compus sulfhidril. Microorganismul trebuie manipulat într-o unitate de izolare de nivel 3 de biosecuritate , din cauza riscului pe care îl prezintă pentru personalul de laborator.

Diagnosticul se pune de obicei prin testarea anticorpilor împotriva microorganismului. Durează două săptămâni până când se dezvoltă titruri semnificative de anticorpi (peste 1:160) .

TRATAMENT

Schemele de tratament eficiente includ streptomicina și gentamicina (vezi Tabelul 14.1). În cazul unui atac suspectat-

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul, tratamentul și prevenirea tularemiei

1. Colorația Gram a sputei și a ulcerelor cutanate este de obicei negativă; cultura necesită un mediu special.
2. Poate fi identificată în chisturile limfatice prin colorare cu argint.
3. Diagnosticul este de obicei prezumtiv; titrurile de anticorpi cresc după 2 săptămâni.
4. Tratament:
   a) Gentamicina este medicamentul de elecție; doxiciclina și streptomicina sunt alternative.
   b) Nu sunt necesare precauții respiratorii.
5. Profilaxie:
   a) Tratați-vă în decurs de 24 de ore de la expunere cu ciprofloxacină sau doxiciclină timp de 14 zile.
   b) Se dezvoltă un vaccin.
6. Rata mortalității este de 30% (mai mică decât cea a antraxului pulmonar sau a ciumei). Având în vedere că este un agent patogen bioterorist, gentamicina ar trebui preferată streptomicinei, deoarece o tulpină rezistentă la streptomicină s-a dezvoltat în anii 1950 și este posibil să fi fost dobândită și în alte țări . (Această tulpină era sensibilă la gentamicină.) Doxiciclina este un alt tratament alternativ.

Mortalitatea prin pneumonia tularemică este de 30 %, ceea ce face ca *Francisella,* ca armă, să fie un agent mai puțin fatal decât antraxul sau ciuma.

PREVENȚIE

Nu a fost raportată transmiterea tularemiei de la persoană la persoană. Prin urmare, precauțiile standard sunt suficiente. Profilaxia trebuie administrată timp de 24 de ore după expunere . Se recomandă ciprofloxacina sau doxiciclina timp de 2 săptămâni (vezi Tabelul 14.1). Un vaccin experimental produs din microbi vii atenuați se administrează prin scarificare . Vaccinul oferă o protecție semnificativă împotriva formelor inhalatorii și tifoide ale bolii.

■ VARICOLĂ

Variola endemică a fost eradicată în 1977. Drept urmare , vaccinările împotriva variolei pentru civili au fost întrerupte în 1980 și pentru recruții militari în 1989, lăsând un procent mare din populația lumii fără imunitate la acest virus mortal. Deși sunt cunoscute două depozite ale virusului Variola (CDC din Atlanta și Institutul de Cercetare a Preparatelor Virale din Moscova) , este posibil ca stocurile virusului să *fie în* mâinile altora .

EPIDEMIOLOGIE

Variola se transmite de la persoană la persoană și nu are alte gazde animale . Perioada de incubație înainte de boala simptomatică este de 7 până la 17 zile (în medie: 12 zile) . Perioada de transmisibilitate începe odată cu apariția unei erupții cutanate și continuă până când toate crustele se separă de piele, la 3 până la 4 săptămâni de la debutul bolii . Virusul se elimină din leziunile din orofaringe și de pe piele, producând picături din aer și fragmente de piele care pot fi inhalate. Pacienții sunt cei mai contagioși dacă tușesc sau au o formă hemoragică a bolii. Transmisibilitatea variolei este scăzută în comparație cu cea a varicelei și a rujeolei . Cazurile secundare apar mai frecvent la contactele din gospodărie și la personalul spitalicesc. Virionii sunt relativ rezistenți la uscăciune și la mulți dezinfectanți; aceștia pot rămâne contagioși timp de luni de zile la temperatura camerei. Autoclavizarea , preparatele cu clor, iodoforii și amoniacul îi dezactivează .

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia variolei

1. Oamenii sunt singurii receptori ai bolii.
2. Perioada de incubație este de 7 până la 17 zile.
3. Pacienții sunt contagioși de la apariția erupției cutanate până când crusta se desprinde de piele.
   a) Transmiterea de la persoană la persoană are loc prin inhalarea picăturilor sau particulelor de piele expulzate de pacient.

b) Se răspândește între persoanele care locuiesc în același loc și la personalul spitalului.
c) Virionii pot supraviețui în mediu, dar sunt dezactivați de clor, amoniac, iod și căldură.

Există mai mulți factori care fac *din variolă* o armă biologică periculoasă :

- Infecția poate avea loc prin răspândirea aerosolilor , iar virionii pot supraviețui în mediu.
- Transmiterea de la persoană la persoană facilitează răspândirea continuă după atacul inițial .
- Vaccinarea de rutină a fost întreruptă , creând susceptibilitate în rândul populațiilor civile și militare .
- Eficacitatea vaccinului păstrat poate scădea .
- Boala produce morbiditate și mortalitate severă .
- Personalul medical nu are experiență clinică cu această boală și, prin urmare, sunt de așteptat întârzieri în diagnosticare , tratament și prevenție .

VIROLOGIE ȘI PATOGENEZĂ

Variola este un virus ADN mare, bicatenar . Se reproduce în citoplasma celulelor gazdă , care eliberează noi particule virale prin înmugurire pe suprafața celulei. Picăturile din aer și particulele de praf care conțin virusul sunt inhalate . Virusul se răspândește apoi din tractul respirator superior la ganglionii limfatici regionali , unde intră în fluxul sanguin, producând o viremie tranzitorie înainte de a invada practic toate țesuturile corpului. Celulele epiteliale sunt deosebit de sensibile, provocând leziuni cutanate proeminente.

Inițial, edemul se dezvoltă la nivelul zonelor infectate ale pielii, însoțit de infiltrare perivasculară cu celule mononucleare și plasmatice , ceea ce duce la formarea de leziuni maculare. Ulterior , celulele epiteliale suferă o degenerare inflamatorie , iar în citoplasma celulară se formează corpi de incluziune sferici care conțin grupuri de virioni (corpi Guarnieri) . Aceste modificări sunt însoțite de formarea de leziuni papulare pe piele. Ulterior, are loc necroza celulară , însoțită de formarea de vezicule pe piele . Apoi, replicarea virală încetează , iar leziunile cutanate se acoperă și se usucă , vindecându - se în cele din urmă și formând cicatrici proeminente.

MANIFESTĂRI CLINICE

Primele manifestări clinice ale bolii sunt nespecifice și constau într-un debut acut cu febră , frisoane, stare generală de rău, dureri de cap, dureri de spate și vărsături. Delirul se dezvoltă în aproape 15% din cazuri și poate apărea o erupție eritematoasă tranzitorie. Acest prodrom clinic durează 2 până la 4 zile și este cauzat de viremie ridicată. În această perioadă , virusul poate fi ușor cultivat din sânge .

Apoi , erupția cutanată devine evidentă. Leziunile încep pe față, mâini și antebrațe, apoi se extind la extremitățile inferioare și, în săptămâna următoare, la trunchi (vezi Figura 14.3A). Distribuția leziunilor cutanate este centrifugă; adică, leziunile se observă mai întâi la extremitățile distale și la față, apoi progresează spre trunchi. Inițial, se observă macule, care apoi formează papule și apoi progresează în vezicule pustulare (vezi Figura 14.3B). După aproximativ 2 săptămâni, leziunile formează cruste uscate care cad, lăsând cicatrici . Leziunile cutanate progresează sincron (adică, în orice moment, toate leziunile se află într-un stadiu similar).

Medicul trebuie să poată diferenția variola de varicelă, o infecție naturală .

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza variolei

1. *Variola* este un virus ADN cu dublă helix.

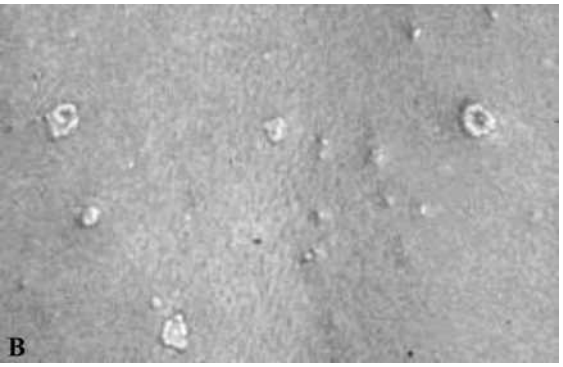
2. Se reproduce în citoplasma celulelor gazdă. Particulele infecțioase germinează de la suprafața celulei.

3. Virusul pătrunde în plămâni prin picături transmise prin aer, se răspândește la ganglionii limfatici regionali și apoi în fluxul sanguin.

a) Se răspândește la toate țesuturile.

b) Celulele epiteliale sunt deosebit de susceptibile ; pielea dezvoltă infiltrare perivasculară.

c) Există degenerare datorată inflamației și formarea - depresiunilor în organism, urmată de necroză celulară.



iones graves de
e.com). **B.** Vista
el, todas en una
Henderson DA.
es. Emerg Infect
en la lámina 3.

Leziunile de varicelă sunt, de asemenea, neregulate ca formă și dimensiune și sunt de obicei superficiale. Leziunile de varicelă au margini netede, au dimensiuni similare și se extind adesea în derm. Veziculele de varicelă sunt dure la atingere ; veziculele de varicelă sunt moi și se colapsează ușor.

Există o serie de criterii pentru diagnosticul prezumtiv al variolei pe site-ul CDC: vizitați

http://www.bt.cdc.gov/agent/smallpox/diagnosis/evalposter.asp

DIAGNOSTIC

Boala, în forma sa cea mai severă , poate fi ușor diagnosticată clinic . Diagnosticul poate fi confirmat prin cultură virală pe membrana corioalantoidiană . Se dezvoltă tehnici de diagnostic bazate pe PCR , care ar permite un diagnostic mai rapid .

O problemă deosebită din punct de vedere epidemiologic este posibilitatea de a nu recunoaște cazuri relativ ușoare de variolă la persoanele cu imunitate parțială. Acești pacienți pot elimina virusul din orofaringe în absența leziunilor cutanate.

TRATAMENT ŞI PROGNOSTIC

În prezent, nu există niciun tratament disponibil pentru variolă în afară de îngrijirea de susținere . Cidofovirul este activ împotriva virusurilor variolei și poate fi luat în considerare pentru

tratament. În studiile pe animale, s-a demonstrat , *de asemenea, că inhibitorul tirozin kinazei imatinib reduce răspândirea virusului Vaccinia* , strâns înrudit . Imatinib blochează familia Abl de tirozin kinaze, a căror activitate este necesară pentru eliberarea extracelulară a virusului .

Trei caracteristici clinice care sunt cele mai utile pentru diferențierea celor două boli:

- În primul rând, varicela nu este de obicei asociată cu un prodrom semnificativ. Pacienții se simt adesea bine înainte de apariția leziunilor cutanate.
- În al doilea rând, leziunile varicelei și variolei încep în locuri diferite . În varicelă , leziunile sunt observate mai întâi pe trunchi și adesea nu apar pe față. Ulterior, leziunile se extind la brațe și picioare. Adică, distribuția leziunilor varicelei este centripetă (adică sunt observate mai întâi pe trunchiul central și apoi pe extremitățile distale și pe față), mai degrabă decât centrifugă (ca în variolă) .
- În al treilea rând, morfologia leziunilor cutanate diferă. Dezvoltarea leziunilor cutanate este asincronă în varicelă: macule , papule , vezicule și cruste pot fi observate simultan la același pacient.

PUNCTE CHEIE

Despre manifestările clinice ale variolei

1. Prodromul febril de 2 până la 4 zile este asociat cu viremie de nivel ridicat. (Nu există niciun prodrom în cazul varicelei.)
2. Leziunile cutanate sunt centrifuge (încep la extremități și se deplasează ulterior spre trunchi) în variolă, în timp ce în varicelă sunt centripete (încep la trunchi și apoi afectează extremitățile).
3. În variolă există o dezvoltare sincronă, în timp ce în varicelă există o dezvoltare asincronă.
4. Leziunile progresează la unison de la maculare la papulare, la veziculare și apoi în cruste, sunt dure la atingere și lasă cicatrici; leziunile de varicelă sunt mai moi și, de obicei, nu lasă cicatrici.

Două medicamente antivirale suplimentare sunt în curs de dezvoltare . Unul interferează cu calea de transducție a semnalului specifică gazdei , necesară pentru propagarea virală , iar celălalt blochează sinteza proteinelor vitale pentru virusurile variolei. Rata generală a mortalității în cazul variolei este de 30% la pacienții nevaccinați și de 3% la pacienții vaccinați. Cea mai mare mortalitate apare în rândul pacienților foarte tineri sau foarte vârstnici .

PREVENȚIE

Identificarea unui caz de variolă reprezintă o urgență de sănătate publică , iar oficialii din domeniul sănătății publice trebuie notificați imediat. Vaccinarea tuturor persoanelor expuse este recomandată cât mai curând posibil , iar vaccinarea în primele 7 zile după expunere are efect protector .

Vaccinul conține virusul *Vaccinia* (virusul varicelei bovine) și se administrează prin inoculare intradermică folosind un ac bifurcat. Vaccinarea reușită ar trebui să ducă la formarea de vezicule la locul inoculării , urmată de scarificare . În ultima vreme, s-a dovedit imunitate pe viață. Reacțiile adverse includ febră ușoară și limfadenopatie axilară. Vaccinia diseminată apare la *aproximativ* 3 din 10.000 de vaccinări. Vaccinul este contraindicat în special cei cu infecție cu HIV , imunosupresie, antecedente sau prezență de eczeme sau cei care sunt în contact strâns cu persoane cu oricare dintre afecțiunile menționate anterior. Alte complicații raportate în timpul vaccinării recente a 38.000 de paramedici au inclus miocardită sau pericardită , evenimente cardiace ischemice și encefalită post - administrare . Imunoglobulina (VIG) *Vaccinia* poate avea efect protector, dar volumul mare necesar pentru administrare intramusculară (0,6 ml/kg; de exemplu, 42 ml la o persoană de 70 kg) o face un instrument impracticabil pentru profilaxia în masă .

Pacienții infectați trebuie izolați strict. Se recomandă plasarea lor într-o cameră cu presiune negativă a aerului, cu ușa închisă. La intrarea în cameră trebuie purtate măști, halate și mănuși. Transportul pacienților trebuie limitat. Toate suprafețele și materialele trebuie tratate ca fiind contaminate. Un număr mare de pacienți ar suprasolicita rapid unitățile de izolare și ar necesita unități separate de izolare temporară.

PUNCTE CHEIE

Despre diagnosticul, tratamentul și prevenirea variolei

1. Boala poate fi ușor diagnosticată clinic și poate fi confirmată prin cultură virală.
2. Pacienții cu simptome minime pot răspândi boala; aceștia trebuie recunoscuți și izolați.
3. Pacienții infectați trebuie izolați strict ; trebuie utilizate camere cu presiune negativă și trebuie purtate măști, mănuși și halate.
4. Cidofovirul poate fi util; imatinibul încetinește răspândirea în studiile pe animale.
5. Vaccinul are efect protector dacă este administrat în primele 7 zile de la expunere.

a) Virusul *Vaccinia viu* se administrează prin inoculare intradermică.
b) Este contraindicat în cazul infecției cu HIV, imunosupresiei și cu antecedente sau prezența eczemei.
c) Imunoglobulina *Vaccinia* are efect protector, dar nu este practică pentru un număr mare de pacienți,

LECTURI SUGESTIATE

Generali

Statele Unite, Institutul de Cercetare Medicală a Armatei SUA pentru Boli Infecțioase (USAMRIID). Managementul medical al victimelor biologice: manual. Frederick, Md.: USAMRIID; februarie 2001.

Antrax

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Antraxul prin inhalare asociat cu piei uscate de animale - Pennsylvania și New York City, 2006. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:280-282.

Guarner J, Jernigan JA, Shieh WJ, et al. Patologia și patogeneza antraxului inhalator asociat bioterorismului. *Am J Pathol* 2003;163:701-709.

Holty JE, Bravata DM, Liu H, Olshen RA, McDonald KM, Owens DK. Recenzie sistematică: un secol de cazuri de antrax inhalator din 1900 până în 2005. *Ann Intern Med.* 2006;144:270-280.

Jernigan DB, Raghunathan PL, Bell BP și alții. Investigarea antraxului asociat bioterorismului, Statele Unite, 2001: constatări epidemiologice. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:1019-1028.

Jernigan JA, Stephens DS, Ashford DA și alții. Antrax inhalator asociat bioterorismului: primele 10 *cazuri* raportate în Statele Unite. *Emerg Infect Dis.* 2001;7:933-944.

Kyriacou DN, Stein AC, Yarnold PR și alții. Predictori clinici ai antraxului inhalator asociat bioterorismului. *Lancet.* 2004;364:449-452.

Lanska DJ. Meningoencefalita cu antrax. *Neurologie .* 2002;59:327-334.

Sejvar JJ. Tenover FC, Stephens DS. Managementul meningitei cu antrax. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:287-295.

Shepard CW, Soriano-Gabarro M, Zell ER și alții. Profilaxia antimicrobiană post-expunere pentru antrax: evenimente adverse și aderență. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:1124-1132.

Vietri NJ, Purcell BK, Lawler JV și alții. Profilaxia antibiotică post-expunere de scurtă durată, combinată cu vaccinarea, protejează împotriva antraxului inhalator experimental. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2006;103:7813-7816.

Plaga

Chanteau S, Rahalison L, Ralafi arisoa L, et al. Dezvoltarea și testarea unui test de diagnostic rapid pentru ciuma bubonică și pneumonică. *Lan cet.* 2003:361:211-216.

Drancourt M, Roux V, Dang LV și alții. Genotiparea, *Yeninia pestis de tip Orientalis* și pandemiile de ciumă. *EmergInfect Dis.* 2004;10:1585-1592.

Gage KL, Dennis DT, Orloski KA și alții. Cazuri de asociere cu pisici Ciuma umană în vestul SUA, 1977-1998. *Clin Infect Dis.* 2000;30:893-900.

Morris SR. Dezvoltarea unui vaccin recombinant împotriva ciumei aerosolizate. *Vaccine.* 2007;25:3115-3117.

Tularemie

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Tularemia asociată cu o mușcătură de hamster - Colorado, 2004. *MMWR Morb Mortal WklyRep.* 2005;53:1202-1203.

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor. Tularemia transmisă prin mușcături de insecte - Wyoming, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2005:54:170-173.

Dennis DT, Inglesby TV, Henderson DA și alții. Tularemia ca armă biologică: management medical și de sănătate publică. *JAMA.* 2001;285:2763-2773.

Feldman KA, Enscore RE, Lathrop SL și alții. O epidemie de tularemie pneumonică primară în Martha's Vineyard. *N Engl ,, Med.*

Viruela

Casey CG, Iskander JK. Roper MH și alții. Reacții adverse asociate cu vaccinarea împotriva variolei în Statele Unite, ianuarie-octombrie 2003. *JAMA.* 2005:294:2734-2743.

Hammarlund E, Lewis MW, Hansen SG și colab. Durata imunității antivirale după vaccinarea împotriva variolei. *Nat Med.* 2003:9:1131 1137.

Moore ZS, Seward JF, Lane JM. Variolă. *Lancet.* 2006;367:425-435.

Reeves PM, Bommarius B, Lebeis S, et al. Dezactivarea patogenezei poxvirusului prin inhibarea tirozin kinazelor din familia Abl. *Nat Med.* 2005; 11:731-739.

Smee DF, Bailey KW, Wong MH, Wandersee MK, Sidwell RW. Cidofovirul topic este mai eficient decât terapia parenterală pentru tratamentul vacciniei progresive la șoarecii imunocompromiși. *J Infect Dis* . 2004;190:1132-1139.

Talbot TR, Stapleton JT, Brady RC și alții. Rata de succes a vaccinării și profilul reacțiilor cu vaccin antivariolic diluat și nediluat: un studiu controlat randomizat. *JAMA.* 2004;292:1205-1212.

Yang H, Kim SK, Kim M, și alții. Chimioterapia antivirală facilitează controlul infecțiilor cu poxvirus prin inhibarea transducției semnalului celular. *J Clin Inv Est . 2005* :115:379-387.

Yang G, Pevear DC, Davies MH și colab. Un compus antivariolic biodisponibil pe cale orală (ST-246) inhibă formarea virusului extracelular și protejează șoarecii de provocarea letală a ortopoxvirusului. *J Virol.* 2005;79:13139-13149.

Înfermări virale grave în pacientul adult

15

Timp recomandat pentru finalizare: 1 zi

Sankar Swaminathan, MD

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Cine este probabil să se îmbolnăvească de aceste boli virale grave la adulți?*
2. *Care sunt elementele utile ale prezentării și testelor de laborator pentru stabilirea unui diagnostic ?*
3. *Care sunt principalele complicații ale fiecăreia dintre aceste boli?*
4. *Ce tratamente sunt disponibile pentru fiecare boală virală?*
5. *Ce pacienți ar trebui tratați?*
6. *Ce măsuri preventive sunt disponibile?*
7. *Cum diferă virusul gripei aviare de alte virusuri gripale și de ce ar trebui să ne îngrijorăm?*

■ VARICELA LA ADULȚI

Virusul varicelei [numit și virus varicelo - zosterian (VZV)] este un herpesvirus cu ADN cu dublă spirală care provoacă două boli: varicela și zona zoster. Varicela este o manifestare a infecției primare ; zona zoster este cauzată de reactivarea unei infecții latente .

EPIDEMIOLOGIE

Înainte de introducerea vaccinului VZV în 1995, în Statele Unite existau aproape 3 până la 4 milioane de cazuri de varicelă și 50.000 de cazuri de zona zoster în fiecare an. De atunci , au fost raportate reduceri dramatice ale incidenței varicelei .

Varicela este în esență o boală a copilăriei ; cu toate acestea, se estimează că 10% din populația adultă este expusă riscului , iar 10% din cazuri apar la pacienți cu vârsta peste 13 ani . Din motive încă necunoscute , varicela apare mai frecvent la adulții care locuiesc în regiuni tropicale. Virusul circulă exclusiv la oameni și nu se cunosc alte gazde . Boala devine epidemică la populațiile sensibile în timpul iernii și la începutul primăverii, afectând în mod egal ambele sexe și toate rasele. Transmiterea are loc pe cale respiratorie și necesită contact strâns, deși virusul este foarte contagios, cu rate de atac de 70 până la 90% la membrii familiei sensibili.

În schimb, zona zoster afectează în principal adulții în vârstă. Zona zoster este cauzată de reactivarea unui virus VZV latent la persoanele care au avut varicelă. Zona zoster apare la până la 10% dintre persoanele cu vârsta peste 60 de ani , iar 75% din cazuri apar la cele cu vârsta peste 45 de ani. Dezvoltarea zonei zoster nu este legată de expunerea la alte persoane cu varicelă sau zona zoster, deși pacienții cu zona zoster pot transmite virusul persoanelor susceptibile . Ocazional , zona zoster apare la persoanele mai tinere , în special la cele imunocompromise.

FIZIOPATOLOGIE ȘI MANIFESTĂRI CLINICE

Este o credință populară că varicela este un rit benign de trecere la copii . Cu toate acestea , între 1990 și 1994, aproape 100 de decese în fiecare an în Statele Unite au fost atribuite varicelei și complicațiilor acesteia. Decesele continuă să apară la adulți și copii sănătoși, în ciuda disponibilității unui vaccin. Riscul general de deces este de aproape 15 ori mai mare la adulți decât la copii , estimat la peste 3 la 10.000 de cazuri. Aproape toate decesele la adulți rezultă din dezvoltarea complicațiilor viscerale, așa cum se discută mai târziu în această subsecțiune .

Boala începe cu o infecție respiratorie . Virusul se replică apoi în locuri locale (care nu au fost clar identificate) și infectează sistemul reticuloendotelial. Urmează viremia, apoi diseminarea difuză la nivelul pielii, organelor interne și sistemului nervos. Replicarea virală are loc în derm, producând modificări

degenerative și formarea de celule gigantice multinucleate, care produc erupția veziculară difuză caracteristică . Un prodrom ușor de febră și stare generală de rău, care durează 3 până la 5 zile, precede de obicei erupția.

La început, erupția apare pe față și pe trunchi și se răspândește. Poate apărea și la nivelul mucoasei orale. Începe ca niște papule eritematoase mici, cu diametrul mai mic de un centimetru , care evoluează rapid în vezicule . Pe măsură ce replicarea virală continuă și are loc infiltrarea leucocitelor polimorfonucleare , leziunile devin purulente. O trăsătură caracteristică a varicelei este aceea că leziunile se găsesc împreună în toate stadiile de dezvoltare (maculopapule , vezicule și cruste). Pe măsură ce boala progresează, leziunile devin ombilicate în centru. Leziunile pot fi cultivate timp de câteva zile , cu vindecare completă în 10 până la 14 zile în cazurile necomplicate. Virusul stabilește o infecție latentă pe tot parcursul vieții în rădăcina dorsală a ganglionilor limfatici.

Reactivarea VZV poate duce la apariția zosterului , cunoscut și sub numele de herpes zoster sau zona zoster. Zosterul se prezintă ca o erupție cutanată localizată care afectează unul sau mai mulți dermatomi , cel mai frecvent regiunile toracică sau lombară. Erupția cutanată , care este adesea precedată de durere localizată, începe sub formă de papule eritematoase care se dezvoltă în vezicule . Veziculele se pot uni pentru a forma blistere mari, confluente, cu o componentă hemoragică . Vindecarea are loc într -un curs de două săptămâni, deși pot apărea modificări permanente ale pielii, cum ar fi decolorarea sau cicatricile.

Când zona zoster afectează prima ramură a nervului trigemen , poate apărea herpes zoster oftalmic , care afectează
Leziuni corneene și complicații care pot amenința vederea . Implicarea altor ramuri ale nervului trigemen sau facial poate duce la prezentări neobișnuite cu vezicule intraorale . Constelația de leziuni din canalul auditiv, pierderea gustului și paralizia facială se numește sindromul Ramsay Hunt .

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia, patogeneza și manifestările clinice ale varicelei

1. Varicela infecta anual 3 până la 4 milioane de oameni (10% dintre adulți) în Statele Unite înainte ca vaccinul să fie disponibil; zona zoster infecta 500.000 de oameni anual.
2. Foarte contagioasă, se transmite de la persoană la persoană prin picături aeriene; zona zoster reprezintă reactivarea .
3. Este un virus ADN bicatenar; pătrunde prin tractul respirator și apoi se răspândește.
4. Varicela infectează în principal pielea:
a) Este precedată de un prodrom ușor.
b) Leziunile au o distribuție centripetă, începând din trunchi și apoi extinzându-se la extremități.
c) Există leziuni prezente în toate stadiile (maculopapule, vezicule, cruste) în același timp.
d) Leziunile sunt pruriginoase.
5. Herpesul zoster este rezultatul unei reactivări virale a ganglionului nervos.
a) Afectează un singur dermatom
b) Durerea precede erupția cutanată.
c) Zosterul oftalmic afectează corneea; poate amenința - vederea.
d) Combinația dintre paralizia facială, pierderea simțului gustului și leziuni ale canalului auditiv extern se numește sindromul Ramsay Hunt.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul varicelei se pune de obicei clinic , pe baza caracteristicilor descrise mai sus . De la eradicarea tuturor gazdelor umane naturale cunoscute ale varicelei și întreruperea vaccinării universale, diagnosticul clinic al varicelei a fost relativ simplu. Cu toate acestea , posibilitatea ca varicela să fie o armă biologică și reluarea vaccinării în segmente mai mari ale populației pot necesita - luarea în considerare a varicelei sau *a vacciniei* diseminate în diagnosticul diferențial al unei erupții veziculare difuze la un adult.

Ocazional, la pacienții cu eczemă apare o erupție veziculară difuză, o erupție variceliformă de Kaposi. Acest sindrom poate fi declanșat fie de vaccinarea cu virusul *vaccinia* , fie de virusul herpes simplex. Diagnosticul se poate pune prin revizuirea istoricului pacientului și identificarea virusului în lichidul vezicular . Ocazional , infecția enterovirală poate produce leziuni veziculare cutanate difuze care seamănă cu varicela incipientă. Aceste leziuni SE GĂSESC frecvent pe palme, tălpi ale picioarelor și mucoasa orală și nu progresează ca cele ale varicelei.

Diagnosticul zonei zoster poate fi uneori mai dificil , iar principala alternativă de diagnostic este virusul herpes simplex. Cultura virală din vezicule deschise rămâne cea mai fiabilă metodă de diferențiere a agenților virali în această situație , deși testele de reacție în lanț a polimerazei (PCR) sunt , de asemenea, foarte specifice și sensibile . Dacă sunt disponibile , testele pe bază de anticorpi ale leziunilor zgâriate sau ale lichidului vezicular sunt , de asemenea, utile .

COMPLICAȚII

CAZUL 15.1

O mamă a doi copii, în vârstă de 36 de ani, s-a prezentat la departamentul de urgență cu plângeri de detresă respiratorie. Pacienta observase apariția unei erupții cutanate și a unei temperaturi scăzute cu două zile înainte de internare. Fiul ei se recupera după un episod recent de varicelă. În afară de erupție

cutanată, se simțise bine până în ziua internării, când a început să prezinte o tuse seacă și o agravare a detresei respiratorii.

La examinare, această ***femeie*** *avea o temperatură de 38,5°C și o frecvență respiratorie de 30 respirații pe minut. Prezenta detresă respiratorie moderată. Erupția cutanată extinsă îi afecta în principal trunchiul și fața. Leziunile aveau un aspect variabil; unele erau veziculopustulare, altele nodulare. Au fost observate și câteva leziuni crustoase. Examinarea pulmonară a relevat câteva crepitături. O radiografie toracică a arătat infiltrate bilaterale în lobii inferiori, cu un model reticulonodular fin. Gazele sanguine arteriale au arătat un pH de 7,45, o PaO2 de 35 mmHg și o PaO2 de 700 mmHg la aerul camerei.*

S-a început administrarea intravenoasă de aciclovir. În primele 24 de ore s-au observat noi culturi de leziuni cutanate; cu toate acestea, febra pacientei a scăzut, iar starea ei respiratorie s-a îmbunătățit lent. Nu a necesitat intubație și a fost externată cu aciclovir oral.

Principalele complicații ale varicelei rezultă din afectarea sistemelor pulmonar și nervos. Pneumonia variceloasă este mai frecventă la adulți și pacienții imunocompromiși decât la copii . S-a estimat că până la 1 din 400 de adulți cu varicelă prezintă o oarecare afectare pulmonară, deși aproape toate cazurile par a fi subclinice . Atunci când apare pneumonia variceloasă clinică la adulți, aceasta este frecvent asociată cu morbiditate și mortalitate ridicate. Din fericire, cazul 15.1 a răspuns rapid la aciclovir și nu a suferit compromisuri respiratorii severe . Boala poate fi deosebit de severă la femeile însărcinate în etapele ulterioare ale sarcinii, probabil din cauza insuficienței respiratorii rezultate dintr-un uter gravid și modificărilor imunologice legate de sarcină . Fumatul și prezența numeroaselor leziuni cutanate au fost identificate ca factori de risc pentru dezvoltarea pneumoniei variceloase . Tahipneea, dispneea și febra sunt de obicei observate, cu markeri nodulari sau interstițiali la radiografia toracică . Dezvoltarea encefalitei asociate varicelei la adulți este relativ rară , apărând la până la 0,1 până la 0,2% dintre pacienți, cu o rată a mortalității de până la 20%. Convulsiile sunt frecvente și sunt însoțite de dureri de cap, febră și confuzie progresivă .

Principalele complicații ale herpesului zoster sunt, de asemenea, neurologice . Aproape întotdeauna se poate observa afectare neurologică .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește complicațiile legate de infecția cu varicelă

1. Pneumonia la adulți poate fi fatală.
   a) Severitatea crește la femeile însărcinate și la fumători.
   b) Severitatea se corelează adesea cu extinderea leziunilor cutanate.

2. Encefalita este o complicație rară, asociată cu convulsii, cefalee, confuzie și o rată a mortalității de 20%.

3. Zona zoster este asociată cu multiple complicații:
   a) Nevralgia postherpetică apare în până la 50% din cazuri. Este mai frecventă la pacienții cu vârsta peste 50 de ani.
   b) Ocazional, se observă sindromul Guillain-Barré, mielita transversă și encefalita.
   c) De asemenea, este posibilă apariția keratitei ramurilor oftalmice, a iridociclitei, a orbirii și a angiitei cerebrale granulomatoase.

4. Diseminarea la pacienții imunocompromiși este adesea fatală. Jumătate dintre acești pacienți prezintă dureri acute, persistente, în zona în care au apărut leziunile. Encefalita, mielita transversă și sindromul Guillain-Barré pot apărea, de asemenea, în asociere cu un episod de zona zoster. O complicație specifică, în special în zona zoster oftalmică, este dezvoltarea ulterioară a angiitei cerebrale granulomatoase, care poate duce la accident vascular cerebral. Zona zoster oftalmică poate produce, de asemenea, keratită, iridociclită și (în cazuri severe) pierderea vederii. Implicarea sistemului nervos central (SNC) este adesea detectată la pacienții relativ asimptomatici cu zona zoster atunci când se examinează lichidul cefalorahidian (LCR) . Cea mai frecventă complicație este nevralgia postherpetică , în special la persoanele cu vârsta peste 50 de ani .

Varicela și zona zoster sunt de obicei mai severe la pacienții imunocompromiși. Pacientii cu transplant de măduvă osoasă și copiii cu afecțiuni maligne hematologice au o tendință deosebită spre diseminare viscerală, care este asociată cu o mortalitate ridicată și necesită terapie antivirală precoce și agresivă .

TRATAMENT

Principalul tratament pentru VZV este aciclovirul și analogii nucleozidici înrudiți care inhibă ADN polimeraza virală. Terapia orală cu aciclovir este recomandată adulților și adolescenților cu varicelă. Tratamentul reduce numărul total de leziuni și scurtează durata formării leziunilor cu aproape o zi . Nu se știe dacă tratamentul reduce probabilitatea complicațiilor grave descrise mai sus la adulți. Doza recomandată pentru adulți este de 800 mg de cinci ori pe zi .

Concentrația minimă inhibitorie de aciclovir pentru VZV este de 2 până la 6 mmol/l, ceea ce este dificil de atins prin administrare orală . Tratamentul intravenos este indicat în cazurile de pneumonie variceloasă și trebuie luat în considerare în alte cazuri de afectare viscerală sau a SNC . Doza uzuală este de 5 până la 10 mg/kg la fiecare 8 ore. În toate cazurile de varicelă complicată sau varicelă la pacienții imunocompromiși, trebuie efectuată o consultație adecvată privind bolile infecțioase.

Tratamentul antiviral pentru zona zoster reduce neurita acută și accelerează vindecarea . Tratamentul la pacienții imunocompromiși previne diseminarea . Zona zoster

oftalmologică
cutanat este de obicei tratat cu aciclovir oral sau cu valaciclovir și famciclovir, care sunt agenți cu biodisponibilitate mai mare . Tratamentul zosterului cutanat poate reduce , de asemenea , incidența sau durata nevralgiei postherpetice , dar datele care susțin aceste efecte au fost puse sub semnul întrebării.
Totuși, famciclovirul și valaciclovirul administrate oral sunt aprobate pentru această indicație și sunt mai convenabile decât e
Aciclovir, deoarece sunt administrate mai rar. Administrarea concomitentă de corticosteroizi pentru tratament
Nevralgia postherpetică este , de asemenea, controversată, dar unele studii susțin că adăugarea de sferoizi la terapia antivirală îmbunătățește calitatea vieții.

PREVENȚIE

Din 1995 , este disponibil un vaccin fabricat cu microbi vii atenuați ai varicelei. Este aproape 100% eficient în prevenirea bolilor severe și are o incidență scăzută a efectelor secundare. Imunitatea a persistat pe toată perioada de la aprobarea sa . Vaccinul împotriva varicelei este recomandat tuturor persoanelor sensibile cu vârsta peste 12 luni. Deși ratele de zoster sunt mai mici în cazul vaccinului, tulpina vaccinală se poate reactiva mai frecvent , dar subclinic . În plus , o scădere frecventă a circulației poate duce la o creștere naturală mai puțin frecventă a imunității și, prin urmare, la o incidență mai mare a zonei zoster la persoanele infectate. Vaccinul devine, de asemenea, mai important pe măsură ce rata de absorbție crește, deoarece scade probabilitatea de infecție în timpul copilăriei , crescând riscul de boală ca adult. Cele mai recente recomandări sunt ca acești copii să primească două doze de vaccin împotriva varicelei înainte de vârsta de 4 până la 6 ani , prima doză la vârsta de 12 până la 15 luni.

Adulții fără dovezi ale unei infecții anterioare trebuie vaccinați, iar copiii și adulții care au primit doar

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește tratamentul și prevenirea infecțiilor cu varicelă sau zona zoster

1. Aciclovirul este recomandat adolescenților și adulților cu tuse asociată cu varicela. Cei cu o infecție severă trebuie să primească terapie intravenoasă cu doze mari.

2. Tratamentul antiviral (aciclovir, famciclovir sau valaciclovir) este recomandat pentru toate cazurile de zoster.
a) Reduce neurita acută și accelerează vindecarea.
b) Previne diseminarea la gazda imunodeficientă.
c) Poate reduce nevralgia postherpetică.
d) Eficacitatea tratamentului concomitent cu corticosteroizi în reducerea nevralgiei postherpetice este controversată.

3. Vaccinul produs cu microbi vii atenuați este foarte eficient împotriva varicelei.
a) Este recomandat tuturor persoanelor sensibile cu vârsta peste 12 luni.
b) Impactul șindrilei nu a fost clarificat.

4. Vaccinul împotriva zonei zoster a fost lansat în 2006.
a) Reduce rata de atac cu 50% și
b) Reduce nevralgia postherpetică.

5. Imunoglobulina pentru varicelă-zoster este eficientă în prevenirea bolii active.
a) A se administra în termen de 96 de ore de la expunere.
b) Recomandat tuturor femeilor însărcinate și pacienților cu imunodeficiență expusă.

Cei care au primit o doză în trecut trebuie să primească o a doua doză ulterioară. Vaccinul nu trebuie administrat femeilor însărcinate .

În 2006, un vaccin împotriva zonei zoster a fost aprobat pentru utilizare la pacienții cu vârsta peste 60 de ani care au avut zona zoster. Vaccinul a dus la o reducere cu aproape 50% a incidenței și la o reducere cu 67% a nevralgiei postherpetice , ceea ce sugerează că vaccinul poate reduce probabilitatea complicațiilor, chiar și în prezența zonei zoster .

Imunoglobulina varicelo-zosteriană este eficientă în prevenirea bolii la persoanele sensibile atunci când este administrată în decurs de 96 de ore de la expunere . Utilizarea sa trebuie luată în considerare la toți pacienții imunocompromiși și la femeile însărcinate sensibile care au fost expuse.

Testele de laborator au arătat valori crescute ale transaminazelor hepatice: 550 UI/l aspartat aminotransferază, 1000 UI/l alanin transaminază, 4000 UI/l lactat dehidrogenază (LDH) și niveluri de bilirubină de 6,0 mg/dl (total) și 40,8 mg/dl (direct). Hematocritul a fost de 25%, iar numărul de leucocite (WBC) a fost de 860/mm³ · cu 3% leucocite polimorfonucleare (PMN), 19% benzi, 70% limfocite și 10% monocite. În frotiul de sânge au fost observate numeroase limfocite atipice. Numărul de trombocite a fost de 23.000/mm³ · iar rata de sedimentare a eritrocitelor a fost de 12 mm/h. Serologia repetată a relevat un VCA IgM de 1:160 și un VCA IgG de 1:640. A fost luată în considerare terapia cu glucocorticoizi ; Totuși, în următoarele 2 săptămâni, febra s-a remis spontan, testele funcției hepatice au revenit la normal, hematocritul a crescut la 35%, numărul de leucocite s-a îmbunătățit la 3.000/mm³ (cu 70% PMN), iar trombocitele au crescut la 100.000/mm³ · Splina băiatului a rămas mărită și i s-a recomandat să evite contactul cu sporturile în următoarele câteva luni.

■ VIRUSUL EPSTEIN-BARR

EPIDEMIOLOGIE

Infecția cu virusul Epstein-Barr (EBV) este omniprezentă; 90 până la 95% dintre adulți prezintă dovezi serologice ale unei infecții anterioare . În Statele Unite , aproape 50% dintre copii sunt seropozitivi până la vârsta de 5 ani, o a doua perioadă de seroconversie având loc la începutul vieții adulte. Infecția apare mai devreme în țările în curs de dezvoltare și în anumite zone din Statele Unite. Aproape toate cazurile de infecție cu EBV sunt transmise prin prezența virusului în secrețiile orofaringiene de la purtătorii asimptomatici . Transfuziile de sânge și transplanturile de organe solide și măduvă osoasă pot fi , de asemenea , legate de transmiterea EBV .

FIZIOPATOLOGIE ȘI MANIFESTĂRI CLINICE

CAZUL 15.2

Un student universitar în vârstă de 18 ani s-a prezentat la cabinetul medical studențesc cu febră și dureri în gât, evoluate de o săptămână. Temperatura sa era de 38,9°C, amigdalele erau mărite și avea limfadenopatie difuză, nedolorifiată. Acest lucru a ridicat suspiciunea de mononucleoză, iar titrurile imunoglobulinelor G (IgG) și M (IgM) din capsidă virală (VCA) erau de 1:20, respectiv 1:80. În săptămâna următoare, starea sa de sănătate a fost mai gravă, dezvoltând icter scleral și o febră de 40,6°C.

La examinarea fizică, s-a constatat că studentul avea un ficat mărit și sensibil și o splină palpabilă. S-au observat multiple peteșii la ambele picioare. Virusul Epstein-Barr este asociat cu o varietate de afecțiuni clinice care decurg din mai multe mecanisme patogene . Infecția în timpul copilăriei este frecvent asimptomatică sau asociată cu simptome nespecifice . Infecția în timpul adolescenței sau al vârstei adulte are ca rezultat mai frecvent sindromul mononucleozei infecțioase acute , caracterizat printr-un răspuns imun umoral și celular viguros la celulele B infectate cu EBV care proliferează rapid . Cele mai frecvente semne și simptome ale mononucleozei includ febră, dureri în gât , stare generală de rău și limfadenopatie . Faringita poate fi exudativă sau severă. Așa cum s-a observat în cazul 15.2, chisturile limfatice mărite sunt de obicei nesensibile. Alte constatări, pentru a reduce probabilitatea, includ splenomegalie, hepatită, peteșii palatale, icter și erupție cutanată. Când este prezentă , erupția cutanată este nespecifică și poate fi tranzitorie . Administrarea ampicilinei în timpul mononucleozei asociate cu EBV în stadiu incipient are ca rezultat frecvent o erupție maculopapulară.

Multe aspecte ale sindromului clinic al mononucleozei infecțioase acute (de exemplu, febră, limfadenopatie , splenomegalie, limfocitoză atipică) rezultă din proliferarea celulară viguroasă a celulelor T și a celulelor natural killer (NK) și un răspuns citokinic din partea sistemului imunitar, mai degrabă decât din infecția virală directă , replicare și citoliză . Puțini indivizi dezvoltă o infecție cronică activă caracterizată prin replicarea litică continuă a EBV și boli care afectează mai multe organe , cum ar fi pneumonita, hepatita, pancitopenia și irita .

imunodeficiență rară, ereditară, legată de cromozomul X , cunoscută sub numele de sindrom limfoproliferativ legat de cromozomul X sau sindrom Duncan , sunt predispuse la o infecție primară covârșitoare și letală cu virusul Epstein-Barr . Supraviețuitorii prezintă riscul de a dezvolta ulterior limfom și agamaglobulinemie. Defectul genetic la acești pacienți a fost mapat la o mică proteină citoplasmatică (Sap) care este afectată în reglarea semnalizării celulelor T și NK .

După rezolvarea infecției primare , EBV persistă pe viață ca infecție latentă cu celule B și ca infecție litică în orofaringe . Infecția persistentă cu EBV este controlată de un răspuns imun specific virusului , iar majoritatea oamenilor rămân asimptomatici . Cu toate acestea , imunosupresia legată de infecția cu HIV , transplant sau imunodeficiențe congenitale poate duce la - proliferarea necontrolată a celulelor B oligoclonale sau monoclonale din celulele infectate latent . Infecția limfatică necontrolată în orofaringe se manifestă sub forma leucoplaziei păroase la gazdele imunosupresate .

Infecția persistentă și latentă cu EBV este , de asemenea, asociată cu dezvoltarea limfomului Burkitt, a carcinomului nazofaringian , a anumitor tipuri de limfom Hodgkin , a adenocarcinomului gastric și a leiomiosarcoamelor la gazdele imunosupresate. Infecția cu EBV a celulelor NK a fost recent asociată cu hipersensibilitatea la mușcăturile de țânțari și cu dezvoltarea leucemiei cu celule NK .

COMPLICAȚII

infecția cu EBV poate duce la complicații grave și care pun viața în pericol . Acestea includ anemia hemolitică autoimună , sindromul eritropagocitar , trombocitopenia , ruptura splenică și sindroamele neurologice .

Sindroamele neurologice , deși rare, includ encefalita și sindromul Guillain-Barré . Cele mai frecvente cauze de deces cauzate de mononucleoza asociată cu EBV la adulții sănătoși sunt complicațiile neurologice .

ruptură splenică și obstrucție a căilor respiratorii . Trebuie să fie furios

Trebuie menționat că encefalita asociată mononucleozei este rară și, de obicei, benignă. Cu toate acestea , oricare dintre aceste complicații poate fi un simptom de prezentare a mononucleozei, iar cazurile „ atipice " nu sunt neobișnuite.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul mononucleozei se bazează de obicei pe suspiciunea clinică confirmată prin teste de laborator . Diagnosticul clinic la adolescentul sau adultul tânăr tipic nu este de obicei dificil . Cu toate acestea, apar multe cazuri în care există puține sau deloc semne clasice evidente la prezentarea inițială .

Alte cauze ale sindromului mononucleozei infecțioase care ar trebui luate în considerare la adulții tineri includ citomegalovirusul (CMV).

PUNCTE CHEIE

Despre epidemiologia, patogeneza și manifestarea clinică a virusului Epstein-Barr

1. Infecția se transmite prin secrețiile orale; 95% dintre adulți sunt purtători ai virusului.
2. Infectează celulele B, iar manifestările bolii sunt rezultatul răspunsului inflamator viguros al celulelor T și al celulelor natural killer (NK).
3. Triada clasică a mononucleozei este febra, durerea în gât și limfadenopatia.
4. Complicațiile acute ale infecției includ ruptura splenică, sindroame neurologice și obstrucția căilor respiratorii. Mai rar, pot apărea hepatită, anemia hemolitică, trombocitopenie și neutropenie.
5. Complicațiile infecțiilor cronice includ leucoplazia păroasă, limfomul cu celule B, limfomul cu celule NK, adenocarcinomul gastric și leiomiosarcomul.

Lovirus, infecție acută cu HIV , herpesvirusul uman 6 , toxoplasmoză, limforeticuloză benignă și limfom. Confirmarea de laborator a infecției cu EBV se obține în principal prin teste serologice . Anticorpii heterofilici îndreptați împotriva aglutininelor eritrocitare ovine sunt pozitivi în aproape 90% din cazuri în timpul infecției primare . Testul monospot disponibil comercial pentru anticorpii heterofilici este mai puțin sensibil la copii , iar testarea monospot secvențială sau determinarea anticorpilor specifici EBV sunt indicate atunci când constatările clinice sugerează o infecție post - EBV , iar testul monospot inițial este negativ. Prezența anticorpilor IgM împotriva VCA este cel mai sensibil și specific indicator al infecției acute . Anticorpii sunt de obicei detectați la prezentarea inițială, împreună cu un anticorp IgG împotriva VCA (vezi Tabelul 15.1). Anticorpii IgM VCA scad și dispar în decurs de 4 până la 8 săptămâni, dar anticorpii IgG VCA persistă toată viața. Anticorpii împotriva antigenelor nucleare virale Epstein -Barr (EBNA) nu se dezvoltă decât la aproape 4 săptămâni de la debutul simptomelor , dar persistă toată viața. Prin urmare , seroconversia la pozitivitatea anti-EBNA indică o infecție recentă cu EBV . Deși anticorpii împotriva antigenelor EBV timpurii sunt frecvent crescuți în timpul infecției acute , aceștia pot persista perioade variabile . Acești anticorpi sunt ocazional detectabili la pacienții sănătoși convalescenți la mulți ani după infecție și , prin urmare, utilitatea lor pentru diagnosticarea infecției acute este limitată .

Tabelul 15.1. Modele tipice de rezultate ale testelor serologice pentru virusul Epstein-Barr în diferite stadii ale infecției.

Starea clinică	Abdomen IgM *VCA*	Abdomen EA	Abdomen IgG *VCA*	Abdomen EBNA
Susceptibil	-	-	-	-
Infecție acută	+	+	+	-
Convalescență timpurie	+	+	+	+
Convalescență târzie	-	+	+	+
Infecție anterioară	—	+ (scăzut)	+	+

VCA = afttigeno "de" caspîdë virusTflgW^ imunogTobWfia' M; Ab =

anticorp; IgG = imunoglobulină G; EA = antigen litic timpuriu ; EBNA = antigen nuclear al virusului Epstein-Barr .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul virusului Epstein-Barr

1. Testul de aglutinare a anticorpilor heterofili este pozitiv în 90% din cazurile de boală primară .
2. Testul monospot poate fi negativ, în special într-un stadiu incipient al evoluției bolii.
3. Testul monospot este, de asemenea, mai puțin sensibil la copii și trebuie adesea repetat.
4. Titrul de anticorpi imunoglobulină M pentru antigenul capsidei virale (VCA) este cel mai sensibil și specific test.
   a) Titlul este frecvent ridicat în momentul prezentării.
   b) Scade rapid și dispare în 4 până la 8 săptămâni; un titru pozitiv indică o infecție recentă.
   c) Un titru ridicat de imunoglobuline G pentru VCA persistă toată viața.
5. Antigenul nuclear Epstein-Barr începe să crească după 4 săptămâni; titrul crescut indică o infecție recentă.
6. Anticorpii împotriva antigenelor Epstein-Barr (EA) virale timpurii nu sunt, în general, utili.
7. Diagnosticul diferențial include infecția acută cu HIV.
8. Testarea PCR cantitativă a încărcăturii virale poate fi utilă în prezicerea riscului de boală limfoproliferativă ulterioară la pacienții transplantați cu infecție cu virusul Epstein-Barr.

La prezentare , anticorpii IgM pentru VCA sunt pozitivi, iar anticorpii IgG VCA și antigenul timpuriu (EA) sunt , de obicei, pozitivi. Pe măsură ce convalescența progresează, anticorpii EBNA devin detectabili , iar anticorpii IgM VCA dispar . Anticorpii IgG EBNA și VCA rămân detectabili toată viața, iar anticorpii EA sunt , de obicei, detectabili, chiar și la titruri scăzute .

Cuantificarea încărcăturii de ADN EBV în sângele periferic prin PCR identifică

Pacienți imunosupresați care au sau prezintă riscul de a dezvolta limfoame cu celule B asociate cu EBV . Deși o încărcătură ridicată de ADN EBV în sânge este în mod clar legată de dezvoltarea bolii limfoproliferative post-transplant (PTLD), valoarea predictivă a unor astfel de constatări nu este uniform ridicată, având în vedere că doar aproximativ 50% dintre pacienții cu transplant de măduvă osoasă cu ADN EBV

Nivelurile crescute de ADN EBV pot prezice dezvoltarea PTLD . O încărcătură crescută de ADN EBV poate prezice dezvoltarea PTLD, subliniind necesitatea monitorizării seriale la pacienții cu niveluri crescute de ADN EBV.

___-Articol." --------

TERAPIE

Tratamentul bolilor asociate cu EBV este strâns legat de patogeneza subiacentă a bolii. Tratamentul obișnuit pentru malignitățile asociate cu EBV implică chimioterapie și - radioterapie pentru cancer, spre deosebire de strategiile antivirale, iar astfel de opțiuni nu sunt discutate aici .

Mononucleoza infecțioasă

Peste 95 % din cazurile de mononucleoză infecțioasă se rezolvă fără complicații sau terapie specifică ; prin urmare , este în general indicat tratamentul de susținere . Acetaminofenul poate fi utilizat pentru a reduce febra . Utilizarea concomitentă de antibiotice pentru posibila faringită bacteriană trebuie făcută cu prudență, pe baza rezultatelor pozitive ale culturilor bacteriene , deoarece există o incidență ridicată a reacțiilor alergice la antibiotice, cum ar fi ampicilina, în timpul mononucleozei infecțioase acute.

Utilizarea corticosteroizilor pentru mononucleoza - infecțioasă necomplicată rămâne controversată. S-a demonstrat că corticosteroizii reduc febra și scurtează durata simptomelor . Cu toate acestea, reacțiile adverse la medicament pot apărea chiar și în urma curelor scurte de corticosteroizi, iar utilizarea lor este probabil cel mai bine evitată în mononucleoza infecțioasă de rutină, având în vedere natura sa autolimitativă . Corticosteroizii sunt în general rezervați cazurilor de mononucleoză infecțioasă complicată de obstrucția potențială a căilor respiratorii din cauza amigdalelor mărite, trombocitopeniei severe sau anemiei hemolitice severe . Aceste complicații rezultă dintr-o infecție virală necontrolată, iar o cură scurtă de corticosteroizi (1 mg/kg de prednison zilnic) cu reducere treptată la starea de echilibru pe parcursul a 1 până la 2 săptămâni poate fi eficientă pentru tratarea proliferării excesive a amigdalelor sau a simptomelor autoimune . Corticosteroizii pot fi utilizați și pentru alte complicații autoimune asociate ocazional cu mononucleoza infecțioasă (de exemplu, afectarea SNC , miocardită sau pericardită). Cu excepția cazului în care este contraindicată , administrarea concomitentă de corticosteroizi cu aciclovir este practica generală a autorului .

În general, combinația de aciclovir și corticosteroizi pentru mononucleoza infecțioasă necomplicată inhibă replicarea virală orală , dar nu oferă beneficii clinice . În cazuri rare, cu complicații ale infecției primare cu EBV și mononucleozei infecțioase în care pacientul este imunosupresat sau grav bolnav, tratamentul cu aciclovir sau ganciclovir poate fi logic , având în vedere profilul de siguranță al acestor medicamente, capacitatea lor de a inhiba replicarea EBV in vitro și in vivo *și raportările anecdotice ale* răspunsului *clinic* în cazuri neobișnuite în care replicarea excesivă a EBV ar fi putut fi patogenă .

Ruptura splenică este o complicație rară, dar potențial fatală a mononucleozei infecțioase, apărând în aproximativ 0,1% din cazuri. Ruptura splenică este mai frecventă la bărbați, iar aproape jumătate din cazuri sunt spontane (nu sunt legate de traume sau alți factori care contribuie). Într-o analiză a 55 de cazuri de ruptură splenică asociată cu mononucleoza infecțioasă, toate cazurile au apărut în decurs de 3 săptămâni de la debutul bolii. Un alt studiu caz-control care a combinat examinări fizice , ecografice și de laborator ale pacienților cu mononucleoză infecțioasă a constatat

că examenul fizic a fost o metodă insensibilă pentru detectarea splenomegaliei (17%), dar toți pacienții au prezentat splenomegalie în primele 20 de zile , iar severitatea anomaliilor în laborator nu s -a corelat cu mărirea splenică .

Deși au existat progrese în multiple strategii de minimizare a riscului de ruptură splenică , inclusiv încorporarea rezultatelor - examenului fizic și ale imagisticii cu ultrasunete, nu există studii care să valideze utilitatea vreunei abordări . Prin urmare , pare prudent să se recomande pacientului să evite, timp de cel puțin 4 săptămâni de la debutul bolii , contactul cu sporturi sau activități (cum ar fi haltere) care cresc presiunea intraabdominală .

Pacienții care se recuperează după mononucleoza infecțioasă pot conține virusul în salivă timp de câteva luni după recuperare , în ciuda faptului că sunt bine clinic (vezi „ Epidemiologie ”) .
(menționat anterior în această subsecțiune) . În plus , este clar că toți oamenii infectați latent pot conține intermitent EBV în salivă . Prin urmare, este dificil pentru persoanele seronegative să evite riscul de a dobândi infecția cu EBV . Se pare că contactul sexual intim este mai probabil să transmită infecția cu EBV .

Infecție cronică activă cu E. coli.

Ocazional , pacienții prezintă o evoluție clinică neobișnuită după mononucleoza infecțioasă , cu boală severă și dovezi de infecție cronică activă cu EBV , așa cum s-a descris mai sus . Acești pacienți au de obicei răspunsuri anticorpice excesiv de ridicate la antigenele EBV timpurii , nu au anticorpi împotriva EBNA-1 și prezintă o boală severă cu afectare terminală a organelor sau dovezi de creștere a încărcăturii virale în țesuturile afectate. Răspunsuri clinice și eșecuri ale tratamentului cu aciclovir sau corticosteroizi au fost raportate anecdotic la acești pacienți neobișnuiți cu infecție cronică activă cu EBV .

SINDROMUL OBOSELII CRONICE

Infecția cu EBV a fost , de asemenea, implicată ca o cauză a sindromului oboselii cronice . Cu toate acestea, studiile seroepidemiologice au argumentat împotriva rolului patogen al EBV în sindromul oboselii cronice . În plus , un studiu controlat cu placebo al aciclovirului nu a arătat nicio eficacitate la pacienții cu sindrom de oboseală cronică .

EUCOPLAZIA ORALĂ PĂROASĂ

Leucoplazia păroasă orală este o leziune neobișnuită a limbii - întâlnită la pacienții infectați cu HIV. Există o replicare litică viguroasă a EBV în epiteliu care...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește terapia pentru virusul Epstein-Barr

1. Pacienților cu mononucleoză acută li se administrează, în general, tratament de susținere.
   a) Evitați antibioticele ori de câte ori este posibil.
   b) Ampicilina produce aproape întotdeauna o erupție cutanată.
   c) Utilizați prednison pentru obstrucția căilor respiratorii, trombocitopenie sau anemie hemolitică.
   d) Aciclovirul și ganciclovirul pot fi utile în cazuri foarte severe.

2. Infecție cronică activă cu virusul Epstein-Barr (EBV)
   a) Afectează niveluri foarte ridicate de anticorpi pentru antigenele timpurii și nu există producție de anticorpi pentru EBNA;
   b) Provoacă leziuni grave unui organ terminal și
   c) ar putea beneficia de terapia antivirală.

3. În sindromul oboselii cronice, terapia antivirală nu este benefică.

4. Leucoplazia păroasă poate rezulta dintr-o infecție litică cu EBV la pacienții infectați cu HIV.
   a) Aciclovirul poate controla infecția.
   b) Recidiva apare la întreruperea tratamentului.

proliferează excesiv. Aceasta este singura situație în care boala pare a fi o consecință directă a replicării litice a EBV , iar terapia orală cu aciclovir (3,2 g zilnic) poate inversa temporar leziunile . Cu toate acestea, deoarece analogii nucleozidici au un efect asupra infecției persistente și latente cu EBV, replicarea litică a EBV și leucoplazia păroasă orală reapar frecvent la întreruperea tratamentului .

■ HANTAVIRUS

CAZUL 15.3

În 1993, un alergător de maraton în vârstă de 19 ani, aflat într-o stare de sănătate excelentă, s-a prezentat la camera de gardă locală din New Mexico, acuzând febră, mialgie, frisoane, dureri de cap și stare generală de rău. Nu avea dificultăți de respirație sau tuse. Logodnica sa murise cu două zile mai devreme din cauza unei boli respiratorii distincte. Pacientul avea o ***temperatură*** *de 39,4°C, o tensiune arterială de 127/84 mmHg, o frecvență cardiacă de 118 bătăi pe minut și o frecvență respiratorie de 24 respirații pe minut. Restul examenului fizic a fost normal.*

Analizele de laborator au relevat un hematocrit de 49,60 %, o numărătoare a leucocitelor de 7100/mm³ cu 66% neutrofile segmentate și 10% neutrofile bandate; o numărătoare a trombocitelor de 195.000/mm³ un nivel al creatininei de 1,1 mg/dl; un nivel al lactat dehidrogenază din sânge de 195 UI/l; și o saturație a oxigenului de 91% în aerul camerei. Analiza de urină și radiografia toracică au fost normale.

Pacientul a fost externat după tratamentul cu acetaminofen, antibiotice și amantadină; cu toate acestea, două zile mai târziu, s-a întors la clinică acuzând simptome persistente , care includeau acum vărsături și diaree. A fost externat fără nicio modificare a diagnosticului sau a terapiei. În ziua următoare, a dezvoltat o tuse cu spută cu sânge, iar insuficiența respiratorie s-a agravat. A suferit un stop cardiorespirator și nu a putut fi resuscitat.

O radiografie toracică efectuată în timpul unei boli terminale a evidențiat infiltrate alveolare și interstițiale difuze.

Cazul 15.3, preluat din descrierea unei epidemii de - sindrom pulmonar cu hantavirus (HPS) în regiunea de graniță dintre New Mexico , Arizona , Colorado și Utah în 1993, ilustrează în mod șocant aproape toate caracteristicile acestei boli devastatoare , transmise de rozătoare .

EPIDEMIOLOGIE

Hantavirusurile sunt transmise de rozătoare infectate cronic , care adăpostesc virusul în salivă și urină.

Oamenii se infectează atunci când inhalează aerosoli de rozătoare infectate . Prin urmare, factorii de risc includ curățarea sau intrarea în clădiri care adăpostesc rozătoare. Anumiți șoareci adăpostesc, de asemenea, tulpini de hantavirus și intră ușor în locuințele oamenilor în multe zone ale Statelor Unite . Din 1993 , au fost raportate cazuri de HPS în New England, Midwest și alte zone ale Statelor Unite . Zeci de cazuri apar anual.

MANIFESTĂRI CLINICE

Așa cum s-a descris anterior , HPS începe cu febră și mialgie, care pot fi asociate cu tulburări abdominale. Inițial, pacientul nu pare extrem de bolnav. În zilele următoare , se dezvoltă simptome respiratorii . Acestea sunt inițial ușoare, iar tusea și dispneea pot fi minime . Febra, tahicardia, - hipotensiunea arterială ușoară și hipoxia sunt frecvente. Hemoconcentrația , prezența leucocitelor imature , trombocitopenia ușoară și nivelurile crescute ale timpului parțial de tromboplastină și lactat dehidrogenază sunt tipice . Se dezvoltă un sindrom de scurgere vasculară pulmonară, iar hipoxia , șocul și edemul pulmonar pot progresa rapid . La autopsiile sau biopsiile plămânului afectat se observă o inflamație redusă .

DIAGNOSTIC

Serologia pentru hantavirus este aproape întotdeauna pozitivă la pacienți în momentul internării . De asemenea, poate fi

PUNCTE CHEIE

Despre hantavirus

1. Se răspândește prin rozătoare care adăpostesc virusul în salivă și urină; virusul este inhalat sub formă de aerosol.
2. Se găsește în zona Four Corners (New Mexico, Arizona, Colorado și Utah), New England și Midwest.
3. Începe ca o afecțiune febrilă ușoară, cu dureri abdominale , și progresează spre insuficiență respiratorie fulminantă.
   a) Virusul produce sindromul de scurgere capilară pulmonară cu sindrom de insuficiență respiratorie (SDRA).
   b) Hipoxia severă, hemoconcentrația și o creștere a timpului parțial de tromboplastină și a LDH sunt tipice.
4. Serologia, reacția în lanț a polimerazei și colorarea imunohistochimică sunt disponibile pentru diagnostic.
5. Dacă îngrijirea de susținere și gestionarea atentă a fluidelor ajută pacientul să supraviețuiască SDRA, recuperarea completă este posibilă. Virusul poate fi detectat în țesuturi folosind metode bazate pe PCR și colorare imunohistochimică . Dacă se suspectează HPS , trebuie solicitat imediat un consult medical pentru boli infecțioase, iar Centrele pentru Controlul și Prevenirea *Bolilor* (CDC)

trebuie notificate .

TERAPIE ŞI PREVENŢIE

Dacă pacientul este sprijinit pe parcursul perioadei de hipoxie şi şoc, recuperarea poate fi completă . Este important de înţeles că în HPS , permeabilitatea vasculară pulmonară este anormală; administrarea de fluide trebuie efectuată având în vedere acest lucru . Ribavirina intravenoasă a fost utilizată în protocoale de tratament experimentale; cu toate acestea, eficacitatea sa nu a fost demonstrată până în prezent .

Prevenirea HPS constă în măsuri de precauţie luate de personal pentru a evita inhalarea de materiale contaminate sub formă de aerosoli de la rozătoare şi măsuri generale pentru reducerea infestării cu rozătoare .

■ SINDROM RESPIRATOR ACUT SEVER

EPIDEMIOLOGIE

martie 2003, Organizaţia Mondială a Sănătăţii (OMS) a orchestrat un efort global pentru a controla o epidemie bruscă a unei boli respiratorii progresive numită sindrom respirator acut sever (SARS). Această epidemie a apărut iniţial în provincia Guangdong , China, şi s-a răspândit rapid . În februarie 2003, un om de afaceri infectat care călătorea din China a stat la un hotel din Hong Kong şi a infectat alte 10 persoane care locuiau la acelaşi etaj. Aceste persoane, la rândul lor, au răspândit boala în cinci locaţii diferite: Hong Kong, Singapore, Vietnam , Thailanda şi Canada . Boala se răspândeşte în principal prin picături din aer în spaţii închise, cum ar fi avioanele. Membrii familiei şi personalul spitalului care nu au respectat măsurile de precauţie respiratorie au fost cei mai afectaţi. Virusul se găseşte şi în fecale, iar într-o epidemie regională, infecţia s-a răspândit într - un complex de apartamente ca urmare a unui sistem de drenaj defect .

CAUZE ŞI PATOGENEZĂ

Agentul cauzal al SARS a fost rapid identificat ca fiind un coronavirus ARN monocatenar . Acest virus are caracteristici similare cu cele ale virusurilor gripale şi rujeolei . Cu toate acestea, înainte de epidemia de SARS, se ştia că coronavirusurile se numărau printre cele mai frecvente cauze ale infecţiilor tractului respirator superior (URI) la adulţi, producând semne şi simptome clinice identice cu cele cauzate de rinovirusuri. Tulpina SARS are o secvenţă genomică unică , este cea mai strâns înrudită cu coronavirusurile bovine şi aviare şi mai îndepărtată înrudită cu alte coronavirusuri umane. Acest virus încapsulat nu tolerează seceta , dar poate rămâne infecţios în medii mai calde şi mai umede . În medie, virusul supravieţuieşte pe suprafeţe şi pe mâini timp de aproape 3 ore.

Virusul se ataşează de celulele din tractul respirator şi pătrunde în citoplasmă, unde se multiplică. Apoi este eliberat din celulele moarte sau expulzat din celulele vii. Se consideră că leziunile tisulare severe asociate cu infecţia cu SARS sunt în mare parte rezultatul răspunsului imun viguros al gazdei la virus . Coronavirusul se răspândeşte în principal prin picături respiratorii produse de tuse. Studiile epidemiologice au sugerat că un mic subgrup de pacienţi cu SARS au fost deosebit de eficienţi în răspândirea virusului la alţii; aceştia au fost numiţi „ *super* - răspânditori ” .

Persoanele aveau o infecţie severă şi erau suspectate că produc picături mici care se aerosolizau mai eficient şi rămâneau în _ aer pentru perioade II.

MANIFESTĂRI CLINICE

Infecţia afectează în principal adulţii sănătoşi cu vârste cuprinse între 25 şi 70 de ani . Copiii nu sunt de obicei infectaţi , deşi au fost suspectate unele cazuri la copii sub 15 ani . Perioada de incubaţie durează în general 2 până la 7 zile , dar poate dura până la 10 zile. Boala începe de obicei cu un prodrom febril sever (febra este definită ca o temperatură peste 38,0°C în scopuri epidemiologice) . Această febră este adesea ridicată şi poate fi asociată cu frisoane . Febra este însoţită de dureri de cap, stare generală de rău şi mialgie. În această fază a bolii, simptomele respiratorii sunt uşoare. Erupţiile cutanate şi semnele şi simptomele neurologice sunt în general absente . Simptomele gastrointestinale sunt, de asemenea, de obicei absente în această afecţiune .

avansat , deşi în unele cazuri s-a raportat diaree. Faza respiratorie inferioară a bolii începe la 3 până la 7 zile de la debutul simptomelor . Pacienţii încep să prezinte o tuse severă, seacă , neproductivă, însoţită de dispnee şi hipoxie . Adesea , dispneea este severă ; 10 până la 20% dintre pacienţi necesită intubaţie şi ventilaţie mecanică .

Rezultatele analizelor de laborator pot include o scădere a numărului absolut de limfocite. Numărul total de leucocite periferice este de obicei normal sau mai mic. În punctul culminant al bolilor respiratorii, 50% dintre pacienţi dezvoltă leucopenie şi trombocitopenie (50.000 până la 150.000/μL). Enzimele musculare şi hepatice sunt frecvent crescute .

Simptomele apar în faza respiratorie incipientă, reflectând debutul rabdomiolizei şi hepatitei. Nivelurile creatinei şi transaminazelor hepatice sunt de obicei de 2 până la 6 ori mai mari decât în mod normal . LDH-ul din sânge este crescut la 70 până la 80% dintre pacienţi. Funcţia renală este de obicei normală.

Radiografia toracică este de obicei normală în timpul prodromului febril , dar se schimbă dramatic în timpul fazei respiratorii. Anomaliile iniţiale observate sunt infiltrate interstiţiale focale care progresează rapid spre infiltrate interstiţiale mai generalizate , în porţiuni mici . În stadiile ulterioare , aceste infiltrate interstiţiale se dezvoltă în zone de consolidare densă . La autopsie, patologia pulmonară poate releva edem pulmonar, membrane hialine şi descuamarea pneumocitelor de tip II. În stadiile ulterioare, se observă proliferarea fibroblastelor în interstiţiu şi alveole .

DIAGNOSTIC

În scopuri epidemiologice , diagnosticul trebuie pus rapid pe baza criteriilor clinice . În acest scop , OMS a creat o serie de definiții de caz (vezi tabelul 15.2) .

PCR cu transcriptază inversă în timp real au fost dezvoltate pentru a identifica rapid și sensibil coronavirusul SARS în probele clinice . Cu toate acestea , în absența unei transmiteri globale continue a SARS, probabilitatea ca un test pozitiv să fie un fals pozitiv este mare. În plus , tehnica de colectare a probelor este extrem de importantă pentru a maximiza sensibilitatea și specificitatea. Prin urmare, testarea trebuie solicitată numai după obținerea consimțământului pacientului și, de preferință, după consultarea autorităților de sănătate publică de stat și a CDC . A fost dezvoltat un test imunosorbent legat de enzime (ECA) fiabil pentru a măsura titrurile de anticorpi SARS în sângele pacientului. Cu toate acestea, titrurile de anticorpi detectabile nu sunt , în general, observate decât după a doua săptămână de boală.

Tabelul 15.2. Definițiile de caz ale Organizației Mondiale a Sănătății pentru sindromul respirator acut sever (SARS)

Tipul de caz	Caracteristici
Suspectat	Febră peste 38°C, PLUS tuse sau dificultăți de respirație, PLUS reședința într-o zonă cu - transmitere locală recentă a SARS în următoarele 10 zile de la debutul simptomelor.
Probabil	Un caz suspect cu constatări radiografice de pneumonie sau sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) SAU un caz suspect cu un test pozitiv pentru SARS SAU un caz suspect de o boală respiratorie inexplicabilă care a dus la deces, cu o autopsie care arată patologie SDRA fără o cauză definită.

TRATAMENT ȘI REZULTAT

Nu există un tratament specific pentru SARS. În prezent , știința medicală poate oferi doar o îngrijire medicală de susținere meticuloasă . Au fost încercate mai multe terapii țintite fără un beneficiu clar. Antibioticele pot preveni suprainfecția bacteriană și ar trebui luate în considerare ulterior în evoluția bolii, pe baza rezultatelor colorației Gram (vezi capitolele 1 și 4) . Oseltamivirul , ribavirina intravenoasă și ribavirina combinate cu corticosteroizi nu s-au dovedit a fi benefice. La unii pacienți starea s-a agravat pe măsură ce corticosteroizii sunt reduși treptat.

În epidemia din 2003, rata mortalității la nivel global a fost de 11%. Un prognostic mai nefavorabil a fost asociat cu vârsta înaintată : pacienții cu vârsta de 60 de ani și peste au avut o rată a mortalității de 43%. Un nivel crescut de LDH în sânge sau un număr mare de neutrofile periferice au fost, de asemenea, asociate cu un prognostic mai nefavorabil.

PREVENȚIE

Întrucât nu există terapii curative disponibile, practicile de control al infecțiilor sunt esențiale pentru prevenirea răspândirii acestei infecții mortale . Toate cazurile suspecte trebuie plasate sub izolare respiratorie strictă. Pacienții spitalizați trebuie plasați în camere cu presiune negativă . Măștile respiratorii (N- 95) trebuie purtate împreună cu halate, mănuși și echipament de protecție a ochilor . Lucrătorii din domeniul sănătății sunt expuși unui risc deosebit.

PUNCTE CHEIE

sindromul respirator acut sever

1. Cauzat de o tulpină unică de coronavirus care se răspândește prin picături aerosolizate și se excretă în fecale. Atenție la „super-răspânditori”.
2. Afectează în principal persoanele cu vârsta peste 15 ani. Aproape toate cazurile apar la persoane cu vârsta cuprinsă între 25 și 70 de ani.
3. Perioada de incubație este de 2 până la 7 zile. Boala se prezintă în două etape:
   a) Prodrom febril.
   b) Faza respiratorie cu infiltrate și hipoxie.
4. Diagnosticul se bazează pe criterii clinice.
5. Singurul tratament actual este îngrijirea de susținere meticuloasă.
6. Rata mortalității generale este de 11%, iar la persoanele cu vârsta peste 60 de ani, de 43%.
7. Izolarea respiratorie strictă și izolarea standard a contactelor sunt utilizate pentru a preveni transmiterea dacă sunt prezente precauții respiratorii în timpul intubării unui pacient infectat . În epidemia de la Toronto , un caz de SARS a fost diagnosticat confundat cu insuficiență cardiacă congestivă, iar precauțiile respiratorii nu au fost luate .

Poate că pacienții infectați care nu au necesitat spitalizare ar fi trebuit să fie rugați să stea acasă până când erau asimptomatici timp de 10 zile . Aceștia ar trebui să folosească ustensile, prosoape și cearșafuri separate . Persoanele care au intrat în contact cu virusul își pot părăsi locuințele atâta timp cât sunt asimptomatici . Trebuie evitate călătoriile în zone în care OMS a identificat mai multe cazuri active de SARS .

■ GRIPĂ

VIROLOGIE ȘI EPIDEMIOLOGIE

Virusul gripal este o cauză principală de boală și deces la nivel mondial. Gripa A și B provoacă epidemii , iar gripa A poate provoca pandemii precum pandemia din 1918-1919, care a ucis cel puțin 20 de milioane de oameni. (Unele estimări sugerează că numărul ar fi putut ajunge chiar la 100 de milioane.)

Gripa provoacă de obicei epidemii la fiecare 1 până la 3 ani .

Numărul de cazuri crește întotdeauna în timpul lunilor de iarnă.

Virusul gripal, un virus ARN încapsulat , are opt segmente genetice care codifică proteine . Două dintre aceste gene, cele pentru hemaglutinină (HA) și neuraminidază (NA), sunt mediatori importanți ai patogenității și imunogenității. Atașarea și infecția virusului necesită HA , iar eliberarea virionilor necesită NA. Răspunsurile anticorpilor la HA și NA sunt esențiale pentru protecția împotriva infecției .

Nomenclatura tulpinilor de gripă constă în tipul (A sau B), sursa geografică a izolatului inițial, numărul izolatului, anul izolării și subtipurile genelor HA și NA . Prin urmare, tulpina virusului gripal A care a fost izolată în Hong Kong în 1968 este desemnată ca A/H onc K ong/03/68[H3N2].

Virusul gripal modifică structura proteinelor sale HA și NA prin mutație genetică (un proces cunoscut sub numele de drift antigenic) . Aceasta produce tulpini variante împotriva cărora populațiile umane au mai puțini anticorpi protectori. Ocazional, virusul gripal A dobândește un set complet diferit de antigene printr-un proces cunoscut sub numele de deplasare antigenică . Tulpinile unice produse prin deplasarea antigenică pot infecta segmente mari ale populației, deoarece există o lipsă de anticorpi încrucișați sau protectori, ducând la o pandemie. Se consideră că virusul suferă o deplasare antigenică prin reclasificare (schimb de segmente de genom cu specii de gripă aviară). Procesul de reclasificare și producere a speciilor virulente de gripă umană poate fi administrat porcilor, care pot fi infectați în mod egal atât cu specii de gripă umană, cât și cu cele aviare.

Ratele de atac de gripă sunt cele mai mari la persoanele foarte tinere , dar cea mai mare morbiditate și mortalitate se observă în rândul pacienților vârstnici. Gripa este, de asemenea, deosebit de periculoasă pentru persoanele cu boli pulmonare preexistente sau care sunt imunocompromise. În Statele Unite, gripa provoacă anual peste 15 milioane de boli respiratorii la tineri și aproape 4 milioane la adulții în vârstă. Virusul se transmite eficient prin aerosoli de secreții respiratorii generați de tuse, strănut sau vorbit.

În 1997, transmiterea directă a gripei aviare de la păsări la oameni a fost documentată în Hong Kong. Din 2003, au fost raportate cazuri sporadice de transmitere de la păsări la oameni .

PUNCTE CHEIE

Despre virologia și epidemiologia gripei

1. Gripa este cauzată de un virus ARN încapsulat, care este clasificat prin intermediul unor proteine de suprafață specifice:
   a) Hemaglutinine (HA)
   b) Neuraminidaze (NA)

2. Gripa A și B provoacă epidemii; gripa A provoacă, de asemenea, pandemii.

3. Epidemiile apar la fiecare 1 până la 3 ani, în principal iarna.

4. „Driftul antigenic" se referă la modificări ale proteinelor hemaglutinină și neuraminidază, care sunt rezultatul unor mutații genetice.

5. „Deplasarea antigenică" se referă la reclasificare (schimbul de segmente genomice cu alte tulpini de virus).
   a) Apare în cazul gripei A.
   b) Produce tulpini virale care provoacă pandemii.
   c) La porci poate apărea o rearanjare.

6. Virusul se răspândește prin secrețiile respiratorii .

7. În Statele Unite, există 15 milioane de infecții anual la tineri și 4 milioane la adulții în vârstă.

8. Gripa aviară este o problemă îngrijorătoare:
   a) Tulpina pandemică din 1918 ar fi putut evolua dintr-o tulpină aviară.
   b) Tulpina H5N1 a cauzat recent boli umane în Asia de Sud-Est (răspândire directă de la păsări; răspândirea de la om la om este minimă).

Om, în principal în Asia de Sud-Est. Deși transmiterea de la om LA OM a fost raportată ocazional , răspândirea eficientă a tulpinilor aviare între oameni nu a avut loc încă. Datele recente derivate din secvențierea izolatelor obținute din țesut pulmonar fixat în formalină și încorporat în parafină, din cazuri de gripă din 1918, și proba congelată de la o victimă îngropată în permafrost din 1918 au aruncat lumină asupra naturii tulpinii pandemice din 1918. Secvențele sugerează că tulpina din 1918 a fost derivată dintr -o tulpină aviară prin adaptare la o gazdă umană, mai degrabă decât prin reasociere . Experimentele pe șoareci sugerează, de asemenea, că tulpina din 1918 posedă factori determinanți de virulență puternici și unici .

Constatările au ridicat posibilitatea ca tulpinile de gripă aviară H5N1 care infectează ocazional oamenii astăzi să sufere mutații pentru a deveni mai infecțioase și transmisibile între oameni, în timp ce...

Fiziopatologie ȘI MANIFESTĂRI CLINICE: Debutul gripei este brusc. Pacientul poate spune adesea exact când a început să se simtă rău, cu febră, dureri de cap, frisoane însoțite de tremurături și mialgie. Febra poate fi destul de mare. Poate persista.

Febra este crescută timp de cel puțin 3 zile și, de obicei, dispare în decurs de o săptămână. Febra și simptomele sistemice predomină în tabloul clinic , dar o tuse seacă este invariabil prezentă și, de obicei, persistă după ce febra dispare. Pot apărea, de asemenea, rinoree, limfadenopatie cervicală și faringită .

Fără exudat, acestea sunt frecvente. Recuperarea poate fi prelungită , durând până la 3 săptămâni sau chiar mai mult ; în această perioadă, pacientul prezintă tuse persistentă și oboseală.

Odată ce virusul gripal infectează epiteliul respirator , acesta ucide celula gazdă pe măsură ce se replică. Virusul se multiplică rapid , producând cantități mari de virus infecțios în secrețiile respiratorii și provocând inflamații și leziuni pe scară largă . În cazuri severe , apare necroza extinsă. Funcția pulmonară este anormală chiar și la gazdele altfel sănătoase și poate rămâne anormală timp de săptămâni după recuperare .

Cazurile umane de gripă aviară diferă de gripa umană tipică în mai multe moduri. Deși experiența cu gripa aviară H5N1 rămâne limitată, boala se prezintă de obicei cu febră, tuse și insuficiență respiratorie, frecvent însoțite de diaree. Aproape toate cazurile raportează contact strâns cu păsările de curte, iar virusul infectează predominant copiii . Limfopenia și anomaliile radiografice toracice sunt frecvente . Mortalitatea a fost ridicată în cazurile spitalizate, deși spectrul clinic complet al infecției nu este bine stabilit . Spre deosebire de tulpinile de gripă anterioare , la câteva zile după debutul febrei , mulți dintre acești pacienți dezvoltă dificultăți de respirație și mor din cauza insuficienței respiratorii. Dintre cele 23 de cazuri raportate în Asia de Sud-Est în 2004, 18 (78%) au fost fatale. Cazurile inițiale au fost raportate în China, Thailanda și Vietnam. Ulterior, au fost raportate cazuri în Azerbaidjan , Djibouti, Egipt, Indonezia, Irak, Laos, Nigeria și Turcia . OMS urmărește cazurile noi, iar informații actualizate pot fi obținute vizitând http://www.who.irt/csr/disease/aviar_irfluenza/en/.

COMPLICAȚII

Principalele complicații ale gripei sunt pneumonia virală și pneumonia bacteriană secundară .

În pneumonia gripală , există o progresie rapidă către dispnee și hipoxie. Tabloul clinic și radiografic este cel al SDRA, iar antibioticele sunt ineficiente . Mortalitatea în această situație este foarte mare . Plămânii sunt hemoragici și există afectare difuză , dar inflamație redusă . Această complicație a fost principala cauză de deces în rândul adulților tineri în timpul pandemiei din 1918, dar...

PUNCTE CHEIE

Despre patogeneza și manifestările clinice ale gripei

1. Infectează epiteliul respirator, producând necroză celulară și inflamație acută.
2. Se caracterizează prin apariția bruscă a unei febre mari, frisoane cu tremurături, cefalee, mialgie, faringită și rinoree.
3. Sunt posibile complicații grave:
   a) Pneumonie virală [poate evolua spre sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA) fatal și hemoragie pulmonară]
   b) Suprainfecție cu *Staphylococcus aureus , Haemophilus - influenzae* sau *Staphylococcus pneumoniae*
   c) Sindromul Reye (legat de utilizarea acidului acetilsalicilic)
4. Gripa aviară atacă copiii.
   a) Forma severă a bolii apare la copiii cu vârsta peste 12 ani.
   b) Simptomele includ diaree și tuse severă, pe lângă febră.
   c) Limfopenia este prezentă, cu infiltrate proeminente la radiografia toracică.
   d) Debutul acut al SDRA, care se dezvoltă la 6 până la 29 de zile după apariția febrei, are ca rezultat o rată a mortalității de 78%.
   e) Cazuri au fost observate în Asia de Sud-Est, Orientul Mijlociu, Turcia și Nigeria.

Nu se observă frecvent în zilele noastre . Cu toate acestea, experiența recentă cu virusul gripei aviare sugerează că, dacă tulpina H5N1 se adaptează la oameni, incidența acestei complicații ar putea crește semnificativ.

În unele cazuri de pneumonie gripală , pacienții par inițial să se recupereze după virus, dar apoi recidivează brusc cu febră și semne tipice de pneumonie bacteriană (vezi Capitolul 4 , Cazul 4.1). Ca o consecință a deteriorării epiteliului traheobronșic, se dezvoltă pneumonie bacteriană secundară ; Staphylococcus aureus , *Haemophilus influenzae* și *Streptococcus pneumoniae* sunt cei mai frecvenți vinovați (vezi Capitolul 4).

Așa cum s-a menționat în legătură cu virusul varicelei, utilizarea aspirinei în timpul gripei este asociată cu dezvoltarea sindromului Reye . Sindromul Reye este caracterizat prin infiltrarea grăsimii în ficat și modificări ale stării mentale, cum ar fi letargia sau chiar delirul și coma. Nu există un tratament specific disponibil pentru sindromul Reye .
Reye mai mult decât corectarea anomaliilor metabolice

DIAGNOSTIC
Cea mai utilă caracteristică a bolilor respiratorii este că acestea sunt adesea asociate cu
gripa . În plus , natura para distinguir la gripe de otras es el epidemică a acestei boli în predominio de síntomas sis comunitate este utilă pentru
diagnosticare . Atunci când gripa circulă într-o comunitate, un adult care prezintă simptomele descrise mai sus este foarte

que tenga gripe. Hay pruebas rápidas de antígeno disponible hoy en día, y algunas pueden detectar tanto el tipo A como B de gripe en frotis nasales y de la garganta. Sin embargo, la sensibilidad de estas pruebas es algo variable, dependiendo de la fuente y la calidad de la muestra y de otros factores, posi blemente puede ser tan baja como de 60%.

probabil să aibă gripă .

TRATAMENT

Amantadina și rimantadina inhibă infecția cu virusul gripal A prin legarea la o proteină membranară a virusului. Aceste medicamente au fost utilizate mult timp pentru prevenirea și tratamentul gripei A. Cu toate acestea, gripa A este acum rezistentă pe scară largă atât la amantadină, cât și la rimantadină și, prin urmare, Comitetul *consultativ al SUA pentru* practici de imunizare *recomandă împotriva utilizării amantadinei și rimantadinei pentru* tratamentul sau chimioprofilaxia gripei A în Statele Unite .

Există doi inhibitori autoimuni (NA) ai norepinefrinei, zanamivir și oseltamivir, care sunt foarte eficienți în inhibarea virusurilor gripale A și B. Zanamivir se administrează prin inhalare , în timp ce oseltamivir se administrează oral . Ambii agenți pot fi utilizați pentru profilaxie și tratament și sunt cei mai eficienți atunci când sunt administrați imediat după debutul simptomelor .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul și tratamentul gripei

1. Există o metodă de imunodetecție disponibilă comercial pentru diagnosticul precoce; cultura virală confirmă diagnosticul.
2. Amantadina și rimantadina nu mai trebuie utilizate din cauza rezistenței pe scară largă.
3. Inhibitorii de neuraminidază, zanamivirul și oseltamivirul, sunt eficienți în egală măsură împotriva tipurilor de gripă A și B.

a) Administrați acești agenți din timp.
b) Rezistența la oseltamivir a fost raportată pentru tulpina H5N1 a gripei aviare.
c) Oseltamivirul este asociat cu efecte secundare neurologice și comportamentale, în special la copii.

Infecție . Recent, au fost asociate cu oseltamivir reacții adverse psihiatrice și neurologice rare, dar grave , în special la pacienții pediatrici . Aceste reacții adverse includ atacuri de panică , delir , convulsii, depresie , pierderea conștienței și suicid.

Atât oseltamivirul, cât și zanamivirul sunt active împotriva gripei aviare H5N1 la modele animale și *in vitro* . Rezistența la oseltamivir a fost documentată . Nu se *știe* dacă rezistența pe scară largă la oseltamivir reprezintă un obstacol semnificativ în gestionarea unei epidemii de gripă aviară .

PREVENȚIE
Vaccinul antigripal este un vaccin trivalent, inactivat, care protejează împotriva virusurilor gripale A și B. Tulpinile selectate pentru vaccinarea fiecărui an se bazează pe tulpina care a circulat la nivel global în anul precedent . Eficacitatea vaccinului depinde într-o oarecare măsură de succesul potrivirii dintre vaccin și tulpinile circulante. Vaccinarea reduce atât severitatea bolii, cât și rata de infecție . Grupurile care ar trebui vizate de vaccinarea antigripală includ:

A. Grupuri cu risc crescut de complicații cauzate de gripă;

1. cu vârsta de 65 de ani și peste .
2. Rezidenții azilurilor de bătrâni sau ai altor instituții de îngrijire pentru boli cronice .
3. Toate persoanele cu boli pulmonare cronice sau cardiovasculare (inclusiv astm).
4. Toți copiii sub 18 ani aflați sub tratament cronic cu acid acetilsalicilic .
5. Femeile care vor fi în al doilea sau al treilea trimestru de sarcină în timpul sezonului gripal.

B. Cine prezintă cel mai mare risc de transmitere a gripei la persoanele cu risc crescut:

1. Personalul de asistență medicală .
2. instituții de îngrijire a bolilor cronice care au contact cu pacienții.
3. Asistenți medicali la domiciliu și contacte casnice ale persoanelor cu risc crescut.

Este disponibil și un vaccin antigripal viu atenuat (LAIV) , administrat sub formă de spray nazal. Acest vaccin este aprobat pentru utilizare la pacienții cu vârsta cuprinsă între 5 și 49 de ani . LAIV este considerat la fel de eficient ca vaccinul inactivat. Reacțiile adverse sunt în general minore și constau în principal în tuse.
și rinoree, care poate fi mai frecventă la adulți decât la copii . La copiii mici s-a observat un risc crescut de reacții adverse respiratorii. Din cauza riscurilor potențiale ale unui vaccin viu, LAIV nu trebuie administrat pacienților imunocompromiși. Din cauza riscului potențial de răspândire și transmitere a LAIV , lucrătorii din domeniul sănătății trebuie să evite contactul cu pacienții sever imunocompromiși timp de 7 zile după vaccinare . Lista „Populații care nu trebuie vaccinate cu vaccinul gripal viu atenuat" de mai jos include toți pacienții pentru care LAIV este contraindicat .

Comitetul *consultativ al SUA pentru practici de imunizare* a recomandat o politică mai amplă pentru administrarea vaccinurilor (a se vedea tabelul Populații care nu ar trebui vaccinate) .

Datorită potențialului ca gripa aviară să provoace o pandemie , se depun eforturi extinse pentru a produce vaccinuri eficiente împotriva tulpinilor circulante în prezent. Din păcate , vaccinurile produse până în prezent nu au fost foarte imunogene și pot necesita imunizări multiple pentru a obține o protecție adecvată. Cercetările privind strategiile multiple de îmbunătățire și extindere a metodelor actuale continuă . Strategiile potențiale includ căi alternative de administrare , vaccinuri suplimentare, vaccinuri cu ADN recombinant și imunizare pasivă .

POBLACIONES QUE NO DEBEN SER VACUNADAS CON LA VACUNA DE MICROBIOS VIVOS ATENUADA DE GRIPE

Niños menores de 5 años o adultos mayores de 50 años
Personas con asma, enfermedad reactiva en vía respiratoria u otros trastornos crónicos de los sistemas pulmonar o cardiovascular; personas con otras condiciones médicas subyacentes, incluidas enfermedades metabólicas como diabetes, disfunción renal y hemoglobinopatías Personas que se sabe o se sospecha tienen enfermedades de inmunodeficiencia o que están recibiendo terapias inmunosupresoras
Personas con antecedentes de síndrome de Guillain-Barré Mujeres embarazadas
Personas con antecedentes de hipersensibilidad, incluida anafilaxia, a cualquiera de los componentes de la LAIV o a los huevos
Niños o adolescentes que están recibiendo ácido acetil salicilico u otros salicilatos (debido a la relación entre e, síndrome de Reve y la infección con el virus de la aripei

■ VIRUSUL HERPES SIMPLEX

EPIDEMIOLOGIE

Virusul herpes simplex (HSV) este un agent patogen uman omniprezent , cu două tipuri distincte, HSV-1 și HSV-2. HSV -1 provoacă în principal leziuni orolabiale; HSV-2 provoacă leziuni genitale. Peste 90 % dintre adulții din întreaga lume prezintă dovezi serologice ale infecției cu HSV -1. Prevalența infecției ...
HSV-2 este considerabil mai mic , dar variază între 10 și 80%, în funcție de populația studiată . Activitatea sexuală (numărul de parteneri sexuali și alte infecții cu transmitere sexuală) crește probabilitatea infecției cu HSV-2. Transmiterea HSV are loc de obicei de la persoană la persoană prin contact direct cu secrețiile sau mucoasele infectate. O recidivă poate fi declanșată de factori precum expunerea la soare, stresul și infecțiile virale . Episoadele secundare sunt de obicei mai puțin severe .

Atât la bărbați, cât și la femei, HSV-2 provoacă herpes genital. Leziunile pot fi veziculare , pustulare sau ulcerative , afectând penisul la bărbați și vaginul și colul uterin la femei. Simptomele

FISIOPATOLOGÍA Y MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Una vez que el HSV entra en una superfi cie mucosa o de le piel, se replica en el epitelio e infecta la terminación nerviosa Entonces se transporta al ganglio nervioso donde establece una infección latente que persiste de por vida en el huésped Los ganglios trigémino y sacro son los sitios más comunes de latencia de HSV-1 y HSV-2. La replicación viral ocurre en el ganglio durante la infección inicial.

A menudo, la infección inicial con HSV-1 es subclínica y muchas personas nunca experimentan una reactiva ción clínica, a pesar de que son claramente seropositivas
Otros experimentan gingivostomatitis (sobre todo los niños pequeños). Las lesiones suelen ser ulcerativas y exudativas, y muchas afectan áreas extensas de los labios, la cavidad oral, la faringe y la piel perioral. La sanación ocurre en un período de varios días a 2 semanas, usualmente sin dejar cicatrices Los episodios secundarios tienen como resultado ampolla de fi ebre (las lesiones vesiculares y ulcerativas típicas). Éstas se presentan con más frecuencia en el borde bermellón de lo labios, pero también pueden presentarse en otros sitios de la cara o la boca. Muchos

tipice includ durere , mâncărime , disurie și secreții vaginale sau uretrale . În timpul infecției primare , simptomele tind să fie mai severe la femei. Infecția primară poate fi asociată cu meningită aseptică și simptome sistemice ușoare , cum ar fi febra . Ocazional , inflamația este atât de severă încât duce la disfuncții temporare ale vezicii urinare sau intestinale .

Atât HSV-1, cât și HSV-2 pot afecta multe alte zone ale corpului unde au fost inoculate . O „ paronihie" este o infecție cu HSV a degetelor , rezultată din inocularea virusului în piele prin abraziuni. Această tulburare poate fi observată la lucrătorii din domeniul sănătății și la alte persoane expuse la virus fie prin autoinoculare , fie prin transmitere de la persoană la persoană . Leziunile sunt veziculare și pustuloase, cu eritem local, durere și secreții. Acestea sunt frecvent confundate cu infecții bacteriene, ceea ce duce la drenaje inutile și la administrarea de antibiotice . „ Herpes gladiatorum " este denumirea dată infecției cauzate de HSV

COMPLICAȚII

O consecință potențial periculoasă a infecției cu HSV este keratita cu HSV . Această infecție poate fi cauzată fie de HSV-1, fie de HSV-2, dar cel mai adesea de HSV -1. Odată ce se dezvoltă keratita cu HSV , pacientul prezintă risc de recurență. Această infecție este una dintre cele mai frecvente cauze de orbire în Statele Unite. Simptomele includ lăcrimare dureroasă , roșeață și umflarea conjunctivei . Leziunile dendritice sunt ușor de vizualizat prin colorare cu fluorescență (vezi capitolul 5 , figura 5.2). Afectarea structurilor mai profunde sau cicatrizarea corneei poate duce la orbire .

Anual, există un caz de encefalită HSV la o populație de 250.000 până la 500.000 de locuitori. O preponderența acestor cazuri este atribuită HSV-1; de obicei nu există Leziuni cutanate concomitente. Deși encefalita HSV poate rezulta dintr- o infecție primară, majoritatea pacienților pot prezenta dovezi ale unei infecții anterioare. Boala este caracterizată prin febră, stare mentală alterată și semne neurologice focale . Schimbările de personalitate și comportamentul bizar sunt frecvente, iar mulți pacienți prezintă convulsii. Procesul bolii afectează de obicei lobul temporal și este de obicei unilateral . Poate progresa fulminant cu necroză hemoragică francă a zonelor afectate .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește epidemiologia și patogeneza și manifestările clinice ale virusului herpes simplex

1. Tipul 1 (HSV-1) provoacă herpes labial; peste 90% dintre oamenii din întreaga lume au fost infectați.
2. Tipul 2 (HSV-2) provoacă herpes genital; incidența variază de la 10 la 80%, în funcție de activitatea sexuală.
3. Se transmite de la persoană la persoană prin contactul cu suprafețele infectate sau cu membranele mucoase.
4. Replicarea virală are loc în ganglionii nervoși ; virusul se reactivează periodic, producând o infecție recurentă.
   a) HSV-1 se află în ganglionul trigemen.
   b) HSV-2 se află în ganglionul sacral.
5. Leziunile sunt veziculopustuloase și moderat dureroase.
6. De asemenea, apar forme mai puțin frecvente de infecții ale pielii:
   a) Pandișul herpetic se găsește la lucrătorii din domeniul sănătății; poate fi confundat cu o infecție bacteriană.
   b) Herpesul gladiatorilor se dezvoltă la luptători în locurile de abraziune a pielii.
7. Complicațiile pot fi grave:
   a) Encefalita cauzată de virusul herpes simplex tip 1 (HSV-1) se poate manifesta prin modificări de personalitate, confuzie și convulsii. Rata mortalității este de 15%.
   b) Keratita herpetică este una dintre principalele cauze ale orbirii.
   c) Diseminarea cutanată poate apărea la pacienții cu eczeme, iar bronhopneumonia este o posibilitate la pacienții debilitați.

creier afectat. Cu tratamentul antiviral, mortalitatea a fost redusă, dar rămâne peste 15%, iar majoritatea supraviețuitorilor prezintă dizabilități cognitive pe termen lung .

Se poate observa o diseminare cutanată largă (eczemă herpetică) la persoanele cu eczemă. Diseminarea viscerală a HSV este mai puțin frecventă la gazda normală , dar traheobronșita herpetică este frecvent observată la pacienții spitalizați debilitați, intubați, la care progresează ocazional spre pneumonită.

DIAGNOSTIC

Diagnosticul clinic al herpesului oral sau genital nu este de obicei dificil ; cu toate acestea , vezicula tipică pe o bază eritematoasă, „picătură de rouă pe o petală de trandafir", nc

PUNCTE CHEIE

Pentru diagnosticarea și tratamentul virusului herpes simplex , se utilizează aciclovir intravenos timp de minimum

1. Diagnosticul se pune clinic sau prin imunofluorescență și cultură virală. Pentru encefalită , este util un test de reacție în lanț a polimerazei din lichidul cefalorahidian.
2. Infecțiile cutanate primare pot fi tratate cu aciclovir, famciclovir și valaciclovir.
3. Tratamentul episoadelor recurente este mai controversat . Se tratează în timpul prodromului; terapia supresoare poate fi utilizată pentru herpesul genital recurent.
4. Se utilizează aciclovir intravenos în doze mari pentru encefalită sau boală diseminată.

Este prezentă . Cultura lichidului vezicular este foarte sensibilă și specifică . Colorația directă pentru antigenele HSV poate fi utilizată pentru diagnosticarea infecției .

Colorația leziunilor răzuite și căutarea celulelor gigante (- testul Tzanck) sunt rapide , dar nu sunt sensibile sau specifice. Diagnosticarea encefalitei HSV poate fi foarte dificilă în stadiul incipient al bolii. Pleocitoza limfocitară ușoară este frecventă , împreună cu niveluri crescute de globule roșii și proteine . Cu toate acestea, niciuna dintre aceste constatări nu este diagnostică . Un test PCR pentru HSV este foarte sensibil și specific (testul de laborator optim pentru confirmarea diagnosticului) . RMN-ul cerebral și electroencefalografia arată adesea ...
anomalii localizate în zonele temporale , chiar și în stadiul incipient al bolii.

TRATAMENT

Primele episoade ale tuturor tipurilor de infecție cu HSV beneficiază de tratament. Atât pentru herpesul orolabial, cât și pentru cel genital, aciclovirul oral, famciclovirul și valaciclovirul sunt eficiente. Tratamentul episoadelor recurente de HSV-1 sau HSV-2 este, într-o oarecare măsură, nesatisfăcător. Deși tratamentul poate reduce oarecum durata simptomelor , în special în cazul HSV - 2, rezultatele nu sunt dramatice . Unii pacienți consideră că administrarea timpurie a terapiei (imediat ce apar simptome prodromale, cum ar fi furnicături sau mâncărime), poate fi utilă . Pentru pacienții cu herpes genital frecvent și recurent , terapia supresivă poate fi utilă . Se poate utiliza oricare dintre cele trei antivirale menționate mai sus. Pentru encefalita HSV , se tratează la fiecare 8 ore cu 10 mg/kg de...

■ CITOMEGALOVIRUS

EPIDEMIOLOGIE

14 zile . Infecția diseminată cu HSV , în special la gazda imunocompromisă , necesită de obicei terapie cu doze mari de aciclovir intravenos .

Citomegalovirusul uman (CMV) este o infecție frecventă la nivel mondial . Prevalența infecției variază foarte mult în funcție de factorii socioeconomici , dar nu există o relație clară cu practicile de igienă . În Statele Unite, 40 până la 80% dintre copii se infectează în timpul pubertății. Copiii mici pot fi o sursă majoră de infecție pentru adulți; persoanele care îngrijesc copiii mici pot avea un risc de 20 de ori mai mare de a contracta infecția decât în mod normal. Transmiterea de la persoană la persoană poate avea loc prin contactul cu aproape orice fluid sau substanță umană : sânge, urină, salivă , secreții cervicale, fecale, lapte matern și spermă . Prin urmare , virusul poate fi transmis și prin contact sexual, prin transfuzie de sânge și donare de organe .

FIZIOPATOLOGIE ȘI MANIFESTĂRI CLINICE

Se consideră că aproape toate infecțiile cu CMV la om sunt subclinice , dar infecția primară la gazda normală poate duce ocazional la un sindrom de mononucleoză. Se consideră că CMV cauzează aproape 10% din cazurile de mononucleoză și este o cauză majoră a mononucleozei heterofile negative (monospot). Mononucleoza indusă de CMV este mai frecventă la adulții în vârstă, dar poate fi dificil de distins clinic de mononucleoza asociată cu EBV . S-a sugerat că faringita și limfadenopatia cervicală sunt mai puțin frecvente în cazul CMV , dar ambele pot fi observate în cazul mononucleozei cu CMV. Febra în mononucleoza cu CMV durează, în medie, mai mult de 3 săptămâni. O erupție cutanată este prezentă la aproape 30% dintre pacienți, iar ampicilina s-a observat că provoacă o erupție cutanată. Alte complicații ale infecției cu CMV la gazda normală includ hepatita, pneumonita și sindromul Guillain - Barré . Multe dintre constatările de laborator ale mononucleozei EBV sunt observate și în infecția cu CMV .

La gazdele imunocompromise, infecția cu CMV produce cea mai mare morbiditate și mortalitate legate de virus . Infecția provoacă boli severe multiorgan , inclusiv retinită , hepatită, pneumonie și boli gastrointestinale (ulcere gastrice și

PUNCTE CHEIE

Despre infecția cu citomegalovirus

1. Infecția cu citomegalovirus (CMV) este frecventă în întreaga lume. În Statele Unite, 40 până la 80% dintre copii au rezultate pozitive la test.
2. Copiii mici sunt principala sursă de infecție pentru adulți.
3. Virusul se transmite prin sânge, urină, salivă, secreții cervicale, spermă, fecale și lapte matern.
4. Multe infecții sunt subclinice, iar CMV este principala -

cauză a mononucleozei heterofile negative.

5. La pacienții imunocompromiși, virusul provoacă retinită, hepatită, pneumonită, boli gastrointestinale (ulcere gastrice și esofagiene, colită) și poliradiculopatie.
6. Diagnosticul poate fi pus dacă se observă o creștere a titrului de imunoglobuline G (până la de patru ori nivelurile normale), existența unui titru de IgM anti-CMV la gazda normală sau o PCR cantitativă.
7. Boala este autolimitată la gazda normală . Pacienții imunocompromiși trebuie tratați cu ganciclovir sau foscarnet.

esofagiană și colită) și poliradiculopatie . Detalii suplimentare privind strategiile preventive la acești pacienți sunt discutate în Capitolul 16.

DIAGNOSTIC

Cultura virală nu este utilă pentru diagnosticarea infecției cu CMV la gazda normală. Virusul poate fi eliminat intermitent în urină pentru perioade lungi de timp de către persoanele care au fost infectate în trecut. Cel mai fiabil test este o creștere a titrului de IgG CMV la aproximativ patru ori valoarea inițială . Detectarea IgM este, de asemenea , o dovadă puternică a infecției acute , deși IgM poate fi observată ocazional la gazdele normale în timpul reactivării virale. PCR cantitativă a ADN-ului viral este , de asemenea, disponibilă pe scară largă. Diagnosticul manifestărilor multiple ale bolii CMV la pacientul imunocompromis este discutat în Capitolul 16 .

TRATAMENT

Tratamentul antiviral al infecției cu CMV este aproape niciodată necesar la gazda normală . Rezolvarea spontană , chiar și după o boală prelungită , este aproape întotdeauna cazul . Cu toate acestea, corticosteroizii pot fi utilizați pentru aceleași complicații autoimune sau hematologice observate în infecția cu EBV. Tratamentul cu ganciclovir sau foscarne poate fi luat în considerare în cazurile rare în care CMV pare să provoace boli specifice unui organ (cum ar fi esofagita) la gazda normală. Acești agenți trebuie utilizați la pacientul imunocompromis (vezi Capitolul 16) .

LECTURI SUGESTIATE

Sindrom respiratorio agudo grave

Donnelly CA, Fisher MC, Fraser C, și alții. Analiza epidemiologică și genetică a sindromului respirator acut sever. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:672-683.

Huang J, Ma R, Wu CY. Imunizarea cu vaccinul ADN S pentru SARS-CoV generează răspunsuri imune cu celule T CD4+ și CD8+ de memorie . *Vaccin.* 2006:24:4905-4913.

Peiris JS, Guan Y, Yuen KY. Sindrom respirator acut sever. *Nat Med.* 2004;10:S88-S97.

Lau SK, Woo PC, Li KS și alții. Virusul asemănător coronavirusului asociat sindromului respirator acut sever la liliecii chinezești cu potcoavă. *Proc Natl AcadSci USA.* 2005:102:14040-14045.

Virusul varicelei

Heininger U, Seward JF. Varicela. *Lancet.* 2006;368:1365-1376.

Jumaan AO, Yu O, Jackson LA, Bohlke K, Galil K, Seward JF. Incidența herpesului zoster, înainte și după vaccinarea împotriva varicelei-asociație, scade în incidența varicelei, 1992-2002. *J Infect Dis.* 2005:191:2002-2007.

Oxman MN, Levin MJ, Johnson GR și alții. Un vaccin pentru prevenirea herpesului zoster și a nevralgiei postherpetice la adulții în vârstă. *N Engl J Med* 2005:352:2271-2284.

Shafran SD, Tyring SK, Ashton R, și alții. Famciclovir o dată, de două ori sau de trei ori pe zi comparativ cu aciclovir pentru tratamentul oral al herpesului zoster la adulții imunocompetenți: un studiu clinic randomizat, multicentric, dublu-orb. *J Clin Virol.* 2004; 29:248-253.

Virusul Epstein-Barr

Balfour HH Jr, Holman CJ, Hokanson KM și alții. Un studiu clinic prospectiv al interacțiunilor dintre virusul Epstein-Barr și gazdă în timpul mononucleozei infecțioase acute. *J Infect Dis.* 2005;192:1505-1512.

Crawford DH, Macsween KF, Higgins CD și alții. Un studiu de cohortă în rândul studenților universitari: identificarea factorilor de risc pentru seroconversia virusului Epstein-Bari și mononucleoza infecțioasă. *Clin Infect Dis.* 2006;43:276-282.

Candy B, Hotopf M. Steroizi pentru controlul simptomelor în mononucleoza infecțioasă . *Cochrane Database SystRev.* 2006;3:CD004402.

Fafi-Kremer S, Morand P, Brion JP, et al. Eliminarea pe termen lung a virusului Epstein-Barr infecțios după mononucleoza infecțioasă. *J Infect Dis.* 2005:191:985-989.

Petersen I, Thomas JM, Hamilton WT, White PD. Riscul și predictorii oboselii după mononucleoza infecțioasă într-o cohortă mare de asistență medicală primară. *QJM.* 2006:99:49-55.

Swaminathan S, Wang F. Terapia antimicrobiană a infecțiilor cu virusul Epstein-Barr. În: Yu V, Merigan TC, Barriere S, et al., eds. *Terapie antimicrobiană și vaccinuri.* Baltimore, Md.: Williams & Wil kins; 2002. [Pentru mai multe detalii, vizitați http://www.antimicrobe.org/v02rev.asp]

Waninger KN, Harcke HT. Determinarea revenirii în siguranță la joc pentru sportivii care se recuperează după mononucleoza infecțioasă: o trecere în revistă a literaturii de specialitate. *Clin J Sport Med.* 2005:15:410-416.

Virus Hanta

Jenison S, Hjelle B, Simpson S, Hallin G, Feddersen R, Koster F. Sindromul pulmonar Han tavirus: aspecte clinice, diagnostice și virologice. *Semin Respir Infect.* 1995;10:259-269.

Asuprire

Brownstein JS, Wolfe CJ, Mandl KD. Dovezi empirice privind efectul călătoriilor

cu avionul asupra răspândirii gripei interregionale în Statele Unite. *PLoS Med.* 2006;3:e401.

Kandun IN, Wibisono H, Sedyaningsih ER, și colab. Trei grupuri indonezie de infectare cu virusul H5N1 în 2005. *N Engl J Med.* 2006;355:2186-2194.

Monto AS. Amenințarea unei pandemii de gripă aviară. *N Engl J Med.* 2005;352:323-325.

Shinya K, Ebina M, Yamada S, Ono M, Kasai N, Kawaoka Y. Gripa aviară: receptorii virusului gripei în căile respiratorii umane. *Nature.* 2006;440:435-436.

Taubenberger JK, Reid AH, Lourens RM, Wang R, Jin G, Fanning TG. Caracterizarea genelor polimerazei virusului gripei din 1918. *Nature* . 2005;437:889-893.

Tumpey TM, Basler CF, Aguilar PV și alții. Caracterizarea virusului pandemic al gripei spaniole din 1918 reconstruit. *Science.* 2005;

Citomegalovirus

Gandhi MK, Khanna R. Citomegalovirusul uman: aspecte clinice, reglarea imunității și tratamente emergente. *Lancet Infect Dis.* 2004;4:725-738.

Reasonable RR, Brown RA, Wilson J, et al. Utilizarea clinică a diferitelor compartimente sanguine pentru cuantificarea ADN-ului citomegalovirusului (CMV) la pacienții cu transplant cu boală CMV. *Transplantation* . 2002;73:968-973.

Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalența infecției cu citomegalovirus în Statele Unite, 1988-1994. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1143-1151.

Infecții la gazda imunocompromisă

16

Timp recomandat pentru finalizare: 1 zi

Reuben Ramphal, medic și Frederick Southwick, medic

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Cum ar trebui clasificată o gazdă imunodeficientă? suficient și de ce?*
2. *Ce agenți patogeni infectează cel mai frecvent? Afectează pacienții neutropenici?*
3. *Ce agenți patogeni sunt responsabili de infecții la pacienții cu defecte ale imunității mediate celular?*
4. *Cum ar trebui clasificați pacienții cu transplant? măduva osoasă în ceea ce privește imunodeficiențele lor nes ca oaspete?*
5. *Toți pacienții imunocompromiși cu febră Necesită antibiotice empirice?*

GRAVITATE POSIBILĂ

La pacientul cu neutropenie febrilă sunt necesare evaluare rapidă și antibiotice empirice. Bacteriemia de grad înalt, care pune viața în pericol, este frecventă.

■ DEFINIȚIA GAZDEI IMUNODEFICIENTE

Progresele medicale în gestionarea tumorilor maligne și a insuficienței organice au dat naștere unei populații de pacienți denumiți astăzi gazde imunocompromise . O gazdă imunocompromisă

est

e

Un pacient cu leucemie, limfom sau tumori solide care primește chimioterapie citotoxică sau de altă natură sau care a primit un transplant de măduvă osoasă (inclusiv un transplant de celule stem) sau un transplant de organe solide . În plus , în acest grup sunt incluși pacienții care primesc agenți imunosupresori și modulatori imuni pentru tulburări inflamatorii .

ale cărei principale mecanisme de apărare a gazdei nu funcționează într-un fel optim pentru

microorganismelor din mediu și endogene . Deficiențele sistemului imunitar duc la incidența infecțiilor nu numai de la agenți patogeni umani și saprofiti umani acceptați în mod normal , ci și de la microorganisme din mediu cu virulență intrinsecă scăzută .

Unul dintre cele mai notabile exemple de gazdă imunocompromisă este pacientul cu SIDA, care progresează de la susceptibilitate la microorganisme *virulente* precum *Mycobacterium tuberculosis* , controlată prin imunitate mediată celular , la susceptibilitate la microorganisme relativ avirulente - precum Pneumocystis *jiroveci* , și apoi , pe măsură ce imunitatea scade, la susceptibilitate la micobacterii saprofite , virusuri latente și paraziți . Multe dintre ideile discutate în acest capitol , cu excepția celuilalt defect major care apare după chimioterapia citotoxică (pierderea barierelor mucoase și a neutrofilelor circulante), se aplică pacientului cu SIDA, deși acești pacienți nu sunt studiați în acest capitol , ci în Capitolul 17.

Un alt tip de gazdă imunocompromisă de luat în considerare este pacientul cu sindrom imunodeficitar genetic . Majoritatea acestor pacienți devin

vizibili în copilărie , prezentând un istoric de infecții sinopulmonare sau cutanate recurente; aproape toate acestea sunt atribuite agenților bacterieni. Tratamentul acestor pacienți este cel mai bine discutat în literatura pediatrică .

Prin urmare, în sensul cel mai realist, populația în discuție ar trebui denumită „ gazde cu deficiențe medicale sau iatrogene ″ , deoarece deficiențele sunt în primul rând rezultatul tratamentului bolii. O atenție specială trebuie acordată pacientului cu splenectomie , a cărui capacitate de a elimina bacteriile încapsulate este afectată în absența unui anticorp opsonizant și care este susceptibil la sepsis devastator cauzat de pneumococi și *Haemophilus influenzae.*

CLASIFICAREA GAZDEI IMUNODEFICIENTE

imunodeficienți sunt împărțiți în trei grupuri principale (deși există suprapuneri în cadrul acestor populații , așa cum se va discuta mai târziu în acest capitol) :

1. Pacienți al căror defect principal este cauzat de terapia citotoxică sau de iradiere , sau de ambele, neutropenia și afectarea barierei mucoase fiind principalele cauze.
2. Pacienți al căror principal defect este suprimarea imunității mediate celular , care rezultă din administrarea de agenți imunosupresori pentru a controla rejetul de organe sau inflamația .
3. Pacienți cu ambele tipuri de defecte majore.

Este absolut esențial să se facă aceste distincții la prima întâlnire cu pacientul, deoarece deciziile importante privind abordările diagnostice (și necesitatea și tipul terapiei empirice imediate) trebuie luate pe baza acestei evaluări . Cu alte cuvinte , trebuie să se facă distincția între „ neutropenie ″ „ și „ imunosupresia ″ ca și cauză a deficiențelor imune ale gazdei , deoarece aceste afecțiuni predispun la diferite tipuri de infecții.

16.1 prezintă clasificarea pacienților cu defecte medicale comune . Unele defecte sunt temporare, până când repararea mecanismelor revine la funcționalitate deplină (de exemplu, - salvarea măduvei spinării, regenerarea completă a mucoasei sau întreruperea administrării agenților imunosupresori) , iar altele durează o viață (de exemplu, imunosupresia permanentă poate fi necesară pentru a menține funcția organelor sau pentru a controla inflamația) .

O înțelegere completă a acestor clasificări și a aplicării lor la populații specifice oferă o bază solidă pentru gestionarea gazdei imunocompromise .

■ NEUTROPENIE ȘI MUCOZITĂ

CAZUL 16.1

Un bărbat alb, în vârstă de 51 de ani, a primit terapie de inducție cu doze mari de arabinozidă citoplasmatică pentru leucemie limfocitară acută recidivantă. La două zile după finalizarea unui tratament de 7 zile de chimioterapie, numărul absolut de neutrofile a fost de 0/mm³ · O zi mai târziu, a dezvoltat febră și i s-a inițiat tratament cu ticarcilină-clavulanat și gentamicină . În următoarele 48 de ore, a rămas febril și a dezvoltat o leziune cutanată închisă la culoare (2 x *2 cm) pe* **coapsa dreaptă** *. Leziunea era de culoare neagră închisă, părea necrotică și ușor sensibilă la atingere. Biopsia tisulară a relevat foi de bacili gram-negativi. Patru dintre cele patru culturi prelevate la momentul debutului febrei au fost pozitive pentru* Pseudomonas aeruginosa , Escherichia coli *și* Klebsiella pneumoniae . *Regimul său antibiotic a fost schimbat la ceftazidimă și gentamicină. În săptămâna următoare, numărul de neutrofile a crescut și febra a scăzut.*

PATOGENEZĂ

Neutropenia este definită ca un număr absolut de neutrofile sub 500/mm³ · Este frecvent însoțită de leziuni ale mucoasei . Drept urmare, bacteriile din gură și din tractul gastrointestinal (GI) inferior pot trece prin bariera mucoasă deteriorată , nedetectate de prima linie de apărare a gazdei .

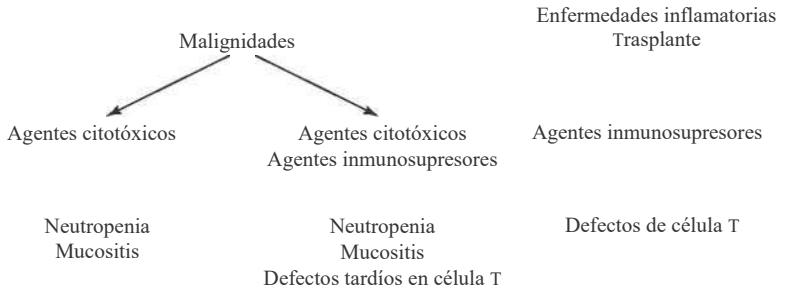


Figura 16.1. Formas en que se produce un huésped inmunodeficiente.

PUNTOS CLAVE
PUNCTE CHEIE

pacienților imunodeficienți

1. Neutropenia este definită ca un număr de neutrofile sub 500 mm³.

a) Riscul de infecție crește pe măsură ce numărul de celule scade sub acest prag.

b) Reducerea numărului de celule este de obicei cauzată de chimioterapia pentru cancer, care deprimă măduva spinării.

2. Deficiențe imune mediate celular

a) Acestea sunt legate de corticosteroizi și

b) Acestea apar după imunosupresie pentru transplant de organe.

3. Defectele mixte se observă în principal la pacienții cu transplant care

a) Sunt neutropenice în stadiile incipiente și

b) Au o imunitate mediată celular scăzută după repopularea măduvei spinării.

Neutrofile . În general , orice bacterie care trece prin mucoasă este fagocitată și exterminată prin intermediul unor produși toxici derivați din oxigen , proteaze și proteine bactericide cationice mici, în mediul închis al fagolizozomului.

Riscul de infecție crește pe măsură ce numărul de celule scade ; incidența infecției este invers proporțională cu cât de mult scade numărul de neutrofile sub pragul de 500/mm³ · Riscul de infecție severă este considerabil mai mare atunci când numărul de neutrofile este mai mic de 200/mm³ · Durata neutropeniei este, de asemenea, un factor determinant important al riscului de infecție . Incidența infecțiilor este scăzută dacă neutropenia durează doar 7 până la 10 zile . Cu toate acestea, dacă neutropenia continuă mai mult de 10 zile, aceasta este asociată cu un risc ridicat de infecție .

MICROBIOLOGIE

Microorganismul infecțios se numără de obicei printre cele GĂSITE pe piele, în cavitatea bucală și în tractul gastrointestinal, pe lângă orice contaminare încrucișată introdusă din surse de mediu. De exemplu, infecția încrucișată din mediu poate apărea dacă microorganismele sunt ingerate prin alimente într-un moment în care viscerele sunt slăbite din cauza chimioterapiei citotoxice .

1. **Bacterii.** Tabelul 16.1 prezintă o listă a bacteriilor raportate cel mai frecvent , cu sursele lor probabile. Agenții patogeni gram-pozitivi au crescut în frecvență în edițiile recente, descriind bacteriemia neutropenică , probabil ca o consecință a utilizării crescute a cateterelor venoase intravasculare și a utilizării excesive a fluorochinolonelor. Cele mai frecvente bacterii gram-pozitive sunt stafilococii *coagulazo* - negativi, *Staphylococcus aureus și Streptococcus viridans .* Enterococcii și *Corynebacterium* - sunt în creștere în culturi. Agenții patogeni gram-negativi sunt a doua cea mai frecvență și, așa cum s - a menționat în cazul 16.1, aceștia provin de obicei din tractul gastrointestinal. Așa cum s-a descris în acel caz, neutropenia severă este adesea însoțită de bacteriemie polimicrobiană. Cele mai frecvent întâlnite microorganisme sunt E. coli , speciile de Klebsiella , *Pseudomonas aeruginosa* și *, mai* rar, *Enterobacter , Proteus, Acinetobacter , Stenotrophomonas și Citrobacter .* În special , în ciuda prezenței lor în număr mare *în* tractul gastrointestinal , baciile anaerobe gram-negative, cum ar fi *Bacteroides* , nu sunt o cauză frecventă de bacteriemie la pacienții neutropenici *.* Cu toate acestea , bacteriemia anaerobă este uneori observată în asociere cu mucozită severă .
2. **Ciupercile.** Bacteriile nu sunt singurii membri ai florei umane sau de mediu care infectează pacientul neutropenic . Microorganismele prezente în număr mai mic și rezistente la agenții antibacterieni (de exemplu, drojdiile și mucegaiurile) joacă, de asemenea, un rol important în infecțiile la pacientul neutropenic . Cu toate acestea, trebuie menționat că anumite ciuperci continuă să fie monitorizate pentru a evalua imunitatea mediată celular și că acești agenți patogeni infectează pacienții cu deficiențe de imunitate mediată celular .

Infecțiile fungice se dezvoltă adesea după ce antibioticele cu spectru larg au avut timp să reducă flora bacteriană concurentă.

Cuadro 16.1. Fuentes de bacterias que suelen infectar a los pacientes neutropénicos

Piel	Cavidad oral	Vísceras
Estafilococos coagulasa negativos	*Streptococcus viridans*	*Escherichia coli*
Staphylococcus aureus	Anaerobios orales	*Klebsiella* sp
		Otras bacterias entéricas
		Anaerobios viscerales
		Enterococos
		Pseudomonas aeruginosa

La pacienții fără antecedente de infecții fungice , acești agenți patogeni nu sunt de obicei observați timp de cel puțin 7 zile în timpul episodului neutropenic febril . Prin urmare , infecțiile fungice sunt frecvent numite „superinfecții", deoarece apar în timp ce pacienții primesc agenți antibacterieni.

Ocazional, când un pacient a primit recent antibiotice și nivelul de colonizare fungică în viscere este ridicat , fungii pot apărea ca principali agenți patogeni la pacienții neutropenici . devreme înainte de administrarea antibioticelor sau pot infecta cateterul venos central de pe piele. Unele ciuperci pot fi dobândite devreme prin inhalarea aerului ambiant, dar este probabil să devină simptomatice mult mai târziu , după ce microorganismul s-a multiplicat suficient în plămân și a invadat parenchimul pulmonar și vasele de sânge . tratând ca o superinfecție . Printre ciupercile care pot apărea în neutropenia incipientă se numără

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește infecțiile legate de neutropenie și mucozită *(krusei , glabrata și* altele) și ocazional speciile *de Aspergillus .* Anumiți ciuperci care produc infecții grave la alte populații, cum ar fi speciile *de Mucor* (nu foarte frecvent întâlnite la pacienții neutropenici *)* .

Agenți patogeni găsiți la pacienții cu funcție suprimată a celulelor T

Numărul pacienților cu funcție suprimată a celulelor T este în continuă creștere . Inițial , pacienții care primeau corticosteroizi reprezentau principalul grup care se încadra în această categorie . Din ce în ce mai mult , pacienții cu boli ale țesutului conjunctiv , cum ar fi lupusul eritematos și artrita reumatoidă , sunt tratați cu noi antagoniști ai citokinelor pentru a-și controla boala. Acești agenți modifică, de asemenea , imunitatea mediată celular . Majoritatea pacienților din această categorie sunt supuși unui transplant de organe . Pentru a preveni respingerea organelor , aceștia primesc agenți care vizează celulele T.

Infecțiile post-transplant se împart în:

- Infecții care apar în prima lună postoperatorie.
- Infecții care apar în următoarele 1 până la 6 luni.

În prima lună, pacienții se infectează cu aceiași agenți patogeni dobândiți în spital ca și alte gazde . Agenții patogeni care prezintă o preocupare deosebită în această perioadă includ *speciile* de Legionella și *alți* bacili gram-negativi, cum ar fi *P. aeruginosa ;* microorganisme gram-pozitive, în special speciile rezistente la antimicrobiene, cum ar fi enterococii rezistenți la vancomicină (ERV) și *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA); și fungi , CUM AR FI speciile *de Aspergillus* și *Candida* rezistente la azol . Deoarece acești pacienți primesc frecvent antibiotice cu spectru larg în timpul recuperării postoperatorii , aceștia prezintă, de asemenea, risc de colită cauzată de Clostridium *difficile .*

În prima lună, pacienții transplantați prezintă, de asemenea, riscul de a dezvolta infecții transmise de organul (organele) donat (e) . Ocazional, donatorul a avut o infecție acută (cu S. *aureus* sau pneumococ) sau bacteriemie gram-negativă înainte de deces. Înainte de recoltarea de organe , trebuie asigurată o terapie adecvată. Chiar și așa , bacteriile pot supraviețui uneori într-un anevrism vascular sau în alte locuri protejate. Sau donatorul poate avea o infecție asimptomatică, de grad scăzut , care devine evidentă doar atunci când organul este transplantat la un primitor imunocompromis. Exemple recente includ virusul West Nile, virusul coriomeningitei linocitare , rabia , leishmanioza și boala Chagas .

Perioada de 1 până la 6 luni post-transplant este asociată cu cea mai largă gamă de potențiale infecții oportuniste . Imunosupresia atinge apogeul în această perioadă pentru a preveni rejetul acut .

Las micobacterias son una preocupación particular. Los pacientes postrasplante que albergan *M. tuberculosis* latente

BACTERII

Aceștia pot dezvolta tuberculoză miliară (vezi Capitolul 4). - Micobacteriile atipice pot deveni mai invazive și pot produce infecții simptomatice . L. *monocytogenes poate* fi contractată prin consumul de alimente contaminate , iar pacienții cu transplant - trebuie instruiți cu privire la modul de evitare a alimentelor contaminate cu acest agent patogen mortal . *Listeria* este a treia cea mai frecventă cauză de meningită bacteriană dobândită în comunitate și infectează aproape exclusiv persoanele cu imunitate celulară slăbită (vezi Capitolul 6) . Speciile de Nocardia *pot* duce la infecții pulmonare cavitare sau nodulare, precum și la bacteriemie și abcese cerebrale. Acești pacienți prezintă, de asemenea, un risc crescut de a contracta *L. pneumophila .*

CIUPERCA

Infecțiile fungice la pacienții cu funcție suprimată a celulelor T sunt frecvent letale și pot fi dificil de diagnosticat. Cryptococcus neoformans este agentul patogen fungic cel mai frecvent întâlnit în *populația transplantată* . Principalele locuri de infecție sunt plămânii și meningele. În meninge, microorganis

mul provoacă meningită limfocitară (vezi Capitolul 6). Ciupercile filamentoase cele mai susceptibile de a provoca boli sunt speciile *de Aspergillus ,* speciile *de Fusarium* și grupurile *Mucor și Rhizopus .* În funcție de locația geografică , *Histoplasma capsulatum și Coccidioides immitis* sunt , de asemenea, *agenți* patogeni importanți la acești pacienți. Ciupercile dematiacee („negre") sunt din ce în ce mai des *raportate* ca și *cauze* ale infecțiilor . Pe de altă parte , *Candida* rareori *provoacă* infecții la această populație , probabil pentru că acestea

Ciupercile sunt controlate în principal de neutrofile .

Este întotdeauna important să subliniem rolul infecțiilor fungice filamentoase în transplantul de organe . Atunci când apar aceste infecții, vindecarea este foarte dificilă din cauza imunosupresiei continue , iar decesul este un rezultat frecvent .

mai importante arme ale mecanismelor de apărare ale gazdei împotriva infecțiilor virale sunt celulele T și anticorpii. În aproape toate cazurile, funcția imună mediată celular și umorală previne și controlează infecțiile virale active . Un pacient cu defecte ale celulelor T după imunosupresie este probabil să aibă anticorpi anti-

organismele împotriva multor virusuri , cu excepția cazului în care există o ablație totală a celulelor T existente și se efectuează reconstituirea cu celule naive imunologic .

de donatori reconstituiți conțin adesea celule de memorie capabile să producă anticorpi, dar răspunsul poate fi slăbit . Prin urmare, pacienții cu transplant tind să fie mai susceptibili la virusurile latente în organism decât la infecțiile cu virusuri noi. Pierderea imunității mediate celular permite reactivarea virusurilor latente. În plus , pacienții pot dobândi reactivări ale infecțiilor din componentele sanguine transfuzate sau din organul transplantat . Cel mai frecvent reactivat virus este citomegalovirusul (CMV). Infecția cu CMV poate fi dobândită și prin transfuzie de sânge sau transplant cu un organ infectat . Riscul de infecție depinde de statusul anticorpilor (Ab) CMV al receptorului și al donatorului.

- **Risc ridicat: anticorpi** CMV - receptor, anticorpi CMV + donator
- **Risc intermediar : receptor** CMV A b +, donator CMV A b + sau Ab-
- **Risc scăzut: anticorpi** CMV - receptor, anticorpi CMV - donator

Diagnosticarea infecției active cu CMV utilizând teste de monitorizare a răspunsului la terapie: testul antigenului CMV se corelează întotdeauna cu replicarea activă , iar testul reacției în lanț a polimerazei (PCR) cu CMV detectează atât infecția latentă , cât și cea activă (un număr de copii mai mare indică o infecție invazivă activă).

CI i/imr /-I rx Crvr-l-rxirx D-irr rvrzx ri 1 1 rx wxrx rxrxr* IAIVI/MAF/-

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește infecțiile la pacienții cu imunitate mediată celular deficientă

1. Aceștia pot contracta aceiași agenți patogeni dobândiți în comunitate ca și gazdele normale.
2. Aceștia prezintă un risc mai mic de infecții bacteriene cu specii de *Mycobacterium , Listeria monocytogenes , Nocardia și* Salmonella .
3. Infecțiile fungice sunt adesea vitale și pot fi dificil de diagnosticat.
   a) *Cryptococcus* este cel mai frecvent.
   b) Speciile *de Aspergillus ,* speciile *de Fusarium și* grupurile *Mucor* și *Rhizopus* sunt alte posibilități comune.
   c) Histoplasmoza și coccidioidomicoza trebuie luate în considerare în funcție de locația geografică.
   d) Rapoartele privind infecțiile fungice dematiacee („mucegai negru") sunt în creștere.
4. Reactivarea infecțiilor virale vechi este una dintre principalele preocupări.
   a) Citomegalovirusul este cel mai frecvent. Poate rezulta în urma reactivării, transfuziei de sânge sau transplantului cu un organ infectat.
   b) Virusul Epstein-Barr este mai puțin frecvent.
5. Alți posibili agenți patogeni includ *Pneumocystis , Toxoplasma și Strongyloides* diseminat , care pot provoca un sindrom limfoproliferativ . Printre virusurile mai puțin frecvente care pot deveni active se numără herpes simplex, herpes zoster, HHV -6 și virusurile hepatitei B și C.

ALTI AGENTI PATOGENI

Paraziții latenți pot deveni activi ca o consecință a reducerii - imunității mediate celular . Pneumocystis *jiroveci ,* un agent patogen comun în SIDA, poate provoca, de asemenea, pneumonie hipoxică .
severă la pacienții cu transplant. Prin urmare, în perioada de vârf a imunosupresiei , acești pacienți ar trebui să primească profilactic trimetoprim-sulfametoxazol (vezi Capitolul 17). Toxoplasmoza este un alt agent patogen latent care se poate reactiva în sistemul nervos central, producând abcese cerebrale și encefalită (vezi Capitolul 17) . Pacienții cu o infecție scăzută cu Strongyloides pot dezvolta strongiloidoză diseminată legată de imunosupresie (vezi Capitolul 12) . Pentru a preveni această complicație ,
eozinofilie inexplicabilă pot fi supuși unei recoltări de probe de scaun și unui test imunosorbent legat de enzime pentru a exclude *Strongyloides* înainte de a primi un transplant de organe .

Agenți patogeni legați de deficiențe mixte descoperite în transplantul de măduvă osoasă

Transplantul de măduvă osoasă afectează trei faze ale imunosupresiei :

1. **Faza I (zilele 0 până la 30 după transplant).** În timpul acestei faze neutropenice , pacienții sunt tratați similar cu ceilalți pacienți neutropenici .
2. **Faza II (zilele 30 până la 100 post-transplant).** În timpul acestei faze de deficiențe ale imunității (în principal) mediate celular , pacientul este tratat similar cu alți pacienți cu transplant de organe cu deficiențe ale imunității mediate celular . Infecția cu CMV este foarte frecventă în această etapă , iar boala virus - gazdă este, de asemenea, întâlnită frecvent în această perioadă .
3. **Faza III (după ziua 100 post-transplant).** Pacienții cu transplant de măduvă osoasă continuă frecvent să prezinte defecte ale imunității mediate celular , pe lângă imunitatea umorală deprimată .

acesta

ceea ce duce la o susceptibilitate continuă la CMV , virusul herpes zoster și tulburări limfoproliferative legate de infecția cu virusul Epstein-Barr . Acești pacienți prezintă, de asemenea, un risc crescut de infecții cu bacterii încapsulate *S. pneumoniae și H. influenzae .* Factorii predispozanți - pentru aceste infecții includ hiposplenismul funcțional după iradierea totală a corpului și boala de infertilitate. Această tulburare ulterioară face ca celulele B să fie disfuncționale, rezultând o producție scăzută.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește infecțiile legate de deficiențele mixte constatate în transplantul de măduvă osoasă

1. Există trei faze ale imunosupresiei după un transplant:
a) Faza I (zilele 0 până la 30): neutropenie.
b) Faza II (zilele 30 până la 100): în principal imunitate mediată celular deprimată și boală grefă-contra-gazdă.
c) Faza III (după ziua 100): imunitate mediată celular și umorală deprimată, boală cronică grefă-contra-gazdă.

2. Principalele infecții observate sunt aceleași cu cele observate în neutropenie (precoce) și în transplantul de organe solide (tardiv).

3. Problemele cu bacteriile încapsulate *(Haemophilus - influenzae* și *Streptococcus pneumoniae) sunt* , de asemenea, o posibilitate.

Trebuie administrate imunoglobulină G2 (IgG2) și anticorpi pneumococici specifici . Medicii trebuie să aibă un prag scăzut de suspiciune pentru a iniția acoperirea pentru microorganisme încapsulate atunci când febra se agravează la acești pacienți, în special dacă este însoțită de frisoane ; (vezi capitolul 6) .

DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Abordare generală la gazdele imunocompromise

Atunci când se abordează o gazdă febrilă **cu** deficiențe sau chiar o gazdă cu deficiențe care are un loc de infecție , trebuie evitate generalizările privind urgența medicală necesară pentru tratament până când pacientul este triat corespunzător.
Principiul este tipul de microorganism infecțios; prin urmare, terapia empirică și necesitatea de urgență sunt determinate, în special, de tipul de deficiență. Nu toate gazdele cu deficiențe necesită terapie antibiotică empirică.
Prin urmare, sunt sugerate următoarele întrebări și algoritmi .

PACIENTUL NEUTROPENIC FEBRIL

Dacă neutropenia este o consecință a chimioterapiei citotoxice recente , atunci apariția unei febre semnificative (temperatură peste 38,3°C) justifică studii diagnostice și terapie antibiotică urgentă .

Progresia infecției la pacienții neutropenici poate fi rapidă și poate fi dificil să se diferențieze infecția de cauzele neinfecțioase ale febrei. Manifestările obișnuite ale infecției sunt frecvent absente . Infecțiile cutanate nu prezintă eritem, bătături și purulență. Radiografia toracică convențională poate părea normală în pneumonia bacteriană , iar în meningita bacteriană , lichidul cefalorahidian poate conține un număr minim de leucocite polimorfonucleare .

Testele inițiale pentru febră ar trebui să includă

- examen fizic pentru căutarea locurilor de infecție în plămâni, piele, mucoase;
- biopsie și cultură a oricărei leziuni cutanate ;
- cultură de sânge, urină și orice alt loc suspect și
- Radiografie toracică cu tomografie computerizată de înaltă rezoluție la pacienți neutropenici cu febră : tomografia computerizată poate detecta infiltrate la jumătate dintre pacienții cu radiografii convenționale *„ normale"* . Dacă se detectează un infiltrat, sunt necesare investigații suplimentare . Efectuați o bronhoscopie cu lavaj pentru a diferenția între o mare

varietate de potențiali agenți patogeni .

Trebuie inițiată o terapie antibiotică empirică urgentă . Regimul terapeutic depinde de severitatea bolii .

- număr absolut de neutrofile și monocite poi sub 100/mm3 ' cu neutropenie timp de mai puțin de 7 zile și așteptarea recuperării timp de mai puțin de 10 zile ;
- o radiografie toracică normală ;
- funcție hepatică și renală aproape normală ;
- absența dovezilor de infecție a dispozitivului intravascular ;
- malignitate în remisie ;
- absența deficitelor neurologice ;
- absența durerii abdominale;
- absența comorbidităților (hipotensiune arterială , vărsături , diaree , dovezi ale unei infecții organice profunde) și
- un scor de severitate scăzut (sub 21, vezi tabelul 16.2).

Acești pacienți pot fi administrați antibiotice orale . Schema terapeutică recomandată este ciprofloxacina (500 mg de două ori pe zi) plus amoxicilină -clavulanat (875 mg de două ori pe zi) .

Antibioticele intravenoase trebuie administrate pacienților cei mai grav bolnavi care nu îndeplinesc criteriile de mai sus. (Administrarea intravenoasă poate fi utilizată și pentru cazurile de severitate scăzută.) Pot fi utilizate mai multe scheme de tratament (vezi Tabelul 16.3) , toate având rate de răspuns comparabile și reduceri ale mortalității . Schema de tratament empiric specific trebuie să țină cont de modelele de rezistență la antibiotice ale instituției locale și de antecedentele de infecții și tratament cu antibiotice ale pacientului . Dozele specifice pentru fiecare schemă de tratament sunt prezentate în Tabelul 16.3.

În studii multiple , monoterapia s-a dovedit a fi comparabilă cu terapia dual㠠. Monoterapia poate fi inițiată cu cefepimă, imipenem sau piperacilină-tazobactam. Schemele de terapie dual㠠fără vancomicină s-au dovedit a fi echivalente din punct de vedere terapeutic și includ cefepimă combinată cu gentamicină, tobramicină sau amikacină ; ticarcilină-clavulanat sau piperacilină-tazobactam combinate cu aminoglucoză ; imipenem plus un aminoglicozid ; sau piperacilină-tazobactam plus ciprofloxacină (vezi Tabelul 16.2).

Un studiu recent a arătat o toxicitate redusă și a sugerat rate de răspuns mai mari la pacienții care primesc un antibiotic beta - lactamic în combinație cu ciprofloxacină, comparativ cu un antibiotic beta-lactamic în combinație cu un aminoglicozid . Atunci când se dorește terapia dual㠠și pacientul nu a primit anterior o fluorochinolonă, ciprofloxacina în combinație cu un antibiotic beta - lactamic trebuie luată în considerare cu seriozitate. Aminoglicozidele trebuie evitate dacă pacientul primește și alte antibiotice .

medicamente nefrotoxice sau ototoxice sau medicamente care produc bloc neuromuscular sau dacă pacientul prezintă disfuncție renală semnificativă .

nu trebuie administrată în terapia empirică de rutină din cauza unui risc crescut de selecție a VRE *și* de nefrotoxicitate. O meta - analiză recentă a arătat că adăugarea unei glicopeptide ca parte a terapiei empirice nu a scurtat episodul febril și nici nu a redus mortalitatea la pacienții neutropenici. Cu toate acestea, trebuie adăugat un antibiotic glicopeptidic dacă se suspectează o infecție intradispozitiv

Tabelul 16.2. Indicele de punctaj [1] ' pentru identificarea pacienților neutropenici febrili cu risc scăzut în momentul prezentării febrei

Caracteristică	Punctuație
Extinderea bolii [6]	
Fără simptome	5
Simptome ușoare	5
Simptome moderate	3
Fără hipotensiune arterială	5
Fără boală pulmonară obstructivă cronică	4
Tumoră solidă sau fără infecție fungică	4
Fără deshidratare	3
Ambulatoriu la momentul debutului febrei	3
Sub 60 de ani [c]	2

[Cel] mai mare scor posibil este 26. Un scor sub 21 indică un risc scăzut de complicații și morbiditate .

[b] Alegeți o singură opțiune.

[c] Nu se aplică copiilor sub 16 ani .

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP și colab. 2002 Ghiduri pentru utilizarea agenților antimicrobieni la pacienții neutropenici cu cancer. *Clin Infect Dis* . 2002;34:730-751.

Cuadro 16.3. Terapia antiinfecciosa para pacientes neutropénicos

Agente	Dosis (consúltese el texto para conocer la duración)
Antibióticosparenterales, monoterapia	
Cefepima o	2 g c/8 h
Imipenem o	500 mg c/6 h
Meropenem o	1 g c/8 h
Piperacilina-tazobactam	4.5 g c/6 h
Antibióticos parenterales, terapia dual	
Aminoglucósido, más	Tobramicina: 5 a 6 mg/kg en la primera dosis; gentamicina: 5 a 6 mg/kg en la primera dosis; amikacina: 15 mg/kg en la primera dosis; después la dosis diaria basada en los niveles (para la dosis de fl-lactamasa, consúltese la sección anterior de monoterapia)
antiseudomónica fl-lactamasa o cefepima o carbapenem	
Vancomicinaparenteral (consúltese el texto para conocer las indicaciones)	
Añádase vancomicina a la monoterapia o terapia dual sólo si se cumplen los criterios	1 g c/12 h
Terapia oral (sólo adultos de bajo riesgo)	
Ciprofloxacino, más	500 mg c/12 h
amoxicilina-clavulanato	875 mg c/12 h
Cobertura micótica (consúltese el texto para conocer las	
Caspofungina	70 mg el primer día, después 50 mg diario
Anfotericina liposomal B	5 mg/kg IV diario
Anfotericina B desoxicólica	0.6 a 1.2 mg/kg IV diario
Voriconazol	400 mg PO c/12 h o 6 mg/kg IV c/12 h en el primer día, después 4 mg/kg c/12 h
Posaconazol	200 mg PO c/8 h

.

Linezolidul trebuie utilizat în cazurile de colonizare cunoscută cu Staphylococcus aureus rezistent la meticilină (MRSA), dacă culturile sunt pozitive pentru coci Gram-pozitivi înainte *de identificarea* finală și testarea sensibilității sau dacă pacientul este hipotensiv sau prezintă alte dovezi de afectare cardiovasculară . S-a demonstrat că linezolidul este echivalent terapeutic cu vancomicina la pacienții neutropenici . Cu toate acestea , atunci când este combinat cu inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) , linezolidul a fost asociat cu mielosupresie severă la pacienții cu transplant de măduvă osoasă .

În aproape 30% din cazuri, hemoculturile sunt pozitive. La pacienții cu hemoculturi pozitive care devin afebrili în decurs de 3 până la 5 zile , acoperirea antibiotică trebuie ajustată la regimul cel mai puțin toxic . Cu toate acestea , trebuie menținută o acoperire cu spectru larg pentru a preveni progresia bacteriemiei. Terapia antiinfecțioasă trebuie continuată timp de minimum 7 zile . Durata depinde , de asemenea, de răspunsul clinic și de capacitatea de a steriliza fluxul sanguin . Societatea *Americană* de Boli Infecțioase recomandă de obicei continuarea tratamentului cu antibiotice până când numărul de neutrofile este peste 500 / mm^3 .

pacient neutropenic cu profil de risc scăzut devine afebril în decurs de 3 până la 5 zile și dacă culturile sunt negative, antibioticele intravenoase pot fi trecute la ciprofloxacină și amoxicilină-clavulanat administrate oral. Pentru un pacient cu profil de risc ridicat, antibioticele intravenoase trebuie continuate timp de minimum 7 zile și până când numărul de neutrofile crește

peste 500 / mm^3 .

Dacă pacientul rămâne febril după 3 până la 5 zile , toate constatările clinice trebuie reevaluate . Culturile trebuie revizuite cu atenție și trebuie repetat un examen fizic complet, acordând o atenție deosebită pielii , mucoaselor și locurilor de introducere a cateterelor intravenoase . Trebuie luate în considerare studii imagistice suplimentare, în funcție de constatările fizice și de plângerile pacientului. Trebuie verificate nivelurile de antibiotice din sânge (în special aminoglicozide) și trebuie repetate culturile .

Dacă febra persistă mai mult de 5 zile , pacientul nu prezintă semne septic , nu există noi modificări și se așteaptă ca numărul de neutrofile să se recupereze rapid, tratamentul cu aceleași antibiotice trebuie continuat . Cu toate acestea, dacă există o deteriorare clinică sau se observă sepsis persistent , regimul antibiotic trebuie modificat . Monoterapia trebuie trecută la terapie duală, iar vancomicina trebuie adăugată dacă criteriile sunt adecvate, așa cum s-a descris mai sus . Terapia antifungică trebuie adăugată dacă se așteaptă ca neutropenia să persiste mai mult de 5 până la 7 zile . Sunt disponibili mai mulți agenți antifungici : caspofungina sau amfotericina B lipozomală (amfotericina B deoxicolică este o opțiune mai puțin costisitoare, dar mai toxică) sunt recomandați de majoritatea experților . În funcție de incidența aspergilozei și mucormicozei în instituția specifică , se pot utiliza alți agenți, cum ar fi voriconazolul și posaconazolul (vezi Tabelul 16.3).

Durata terapiei cu antibiotice este o considerație importantă, având în vedere natura fragilă a pacientului cu transplant de măduvă osoasă . Această decizie trebuie luată în două circumstanțe principale:

1. **Pacientul este afebril.** Dacă pacientul este afebril după 3 până la 5 zile de tratament și dacă numărul de neutrofile a fost peste 500/mm^3 timp de 2 zile , administrarea de antibiotice poate fi întreruptă după ce pacientul a fost afebril timp de 48 de ore. Dacă numărul de neutrofile rămâne sub 500/mm^3 și dacă pacientul a prezentat inițial risc scăzut și nu este aseptic , atunci administrarea de antibiotice poate fi întreruptă după ce pacientul a fost afebril timp de 5 până la 7 zile . Dacă pacientul a prezentat inițial risc ridicat și dacă numărul de neutrofile este sub 100 /mm^3 sau dacă pacientul prezintă mucozită sau semne vitale instabile sau alte constatări, - administrarea de antibiotice trebuie continuată .
2. prezintă **febră persistentă.** Dacă pacientul continuă să aibă febră în ciuda terapiei antibiotice empirice și dacă numărul de neutrofile este peste 500/mm^3, antibioticele pot fi întrerupte după ce numărul de neutrofile a rămas la acest nivel timp de 4 până la 5 zile . Pacientul trebuie reevaluat. Pe de altă parte, dacă numărul de neutrofile este sub 500 /mm^3 , terapia cu antibiotice trebuie continuată timp de 2 săptămâni, cu o reevaluare la acel moment. Apoi , dacă nu există o infecție evidentă și pacientul este clinic...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește gestionarea pacienților neutropenici

1. Efectuați un examen fizic amănunțit, acordând o atenție deosebită plămânilor, zonei perirectale și pielii. Biopsiați orice leziuni cutanate noi.

2. Cultura tuturor locurilor, inclusiv a sângelui.

3. Se efectuează o radiografie toracică; dacă se observă un infiltrat, se ia în considerare bronhoscopie cu lavaj.

4. Antibioticele empirice pot include

a) monoterapie cu cefepimă, imipenem, piperacilină-tazobactam și

b) terapie dual cu β-lactamază plus aminoglicozidă sau o fluorochinolonă.

c) Se adaugă vancomicină pentru infecția legată de cateter sau colonizarea cu *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină .

5. Reevaluați la 96 de ore. Dacă febra persistă, adăugați terapie antifungică.

6. Tratamentul ambulatoriu al febrei devine din ce în ce mai popular.

7. Profilaxia antibiotică de rutină nu este recomandată la pacienții neutropenici, non-septic și afebrili.

pacientul este stabil, antibioticele pot fi întrerupte . Terapia antivirală nu este indicată la pacienții neutropenici, cu excepția cazului în care este documentată o infecție virală specifică .

antibiotică a fost studiată la pacienții neutropenici și s-a constatat, într-un studiu clinic, că reduce incidența episoadelor febrile și reduce modest bacteriemia *cauzată de E. coli . Cu toate acestea, nu* s -a demonstrat că profilaxia afectează mortalitatea. În plus , profilaxia cu levofloxacină este asociată cu rate semnificativ mai mari de rezistență . Având în vedere beneficiile modeste și riscul ridicat de selectare a agenților patogeni rezistenți la antibiotice , profilaxia cu antibiotice nu este recomandată .

PACIENTUL FEBRIL NON - NEUTROPENIC

Numărul de microorganisme care pot provoca infecții în populația de pacienți febrili non-neutropenici este atât de mare încât terapia empirică nu este recomandată decât dacă se identifică un loc specific al infecției sau dacă , după evaluare , se consideră că un agent patogen specific este cea mai probabilă cauză . Chiar și celulita poate avea o origine non-bacteriană. Cu toate acestea, terapia empirică poate fi administrată pentru infecțiile liniei centrale sau ale tractului urinar , deoarece microorganismele obișnuite continuă să provoace aceste infecții.

Infecțiile dobândite în comunitate, atât bacteriene, cât și virale, reprezintă, de asemenea, o problemă pentru pacienții susceptibili, iar evaluarea unei boli infecțioase trebuie să ia în considerare contextul comunității. Prin urmare , este important un istoric medical amănunțit (inclusiv detalii despre debutul febrei , bolile familiale, cauza imunosupresiei , precum și doza și durata terapiei imunosupresoare). Pacienții care au locuit în anumite zone geografice pot prezenta reactivarea infecțiilor latente sau pot

ceda în fața unor infecții specifice , cum ar fi histoplasmoza în Valea Râului Ohio sau coccidioidomicoza în sud-vestul Statelor Unite, dar niciuna dintre infecțiile specifice la această populație de pacienți nu necesită terapie empirică imediată . Terapia antiinfecțioasă de urgență nu salvează de obicei vieți la această populație de pacienți .

Totuși, anumite locuri de infecție necesită un diagnostic urgent :

1. Pacienții cu cefalee sau alte afecțiuni ale sistemului nervos central ar trebui să fie supuși unei puncții lombare dacă o astfel de procedură poate fi efectuată în siguranță. *Meningita* criptococică sau Listeria este cel mai urgent diagnostic și necesită tratament imediat.
2. Trebuie efectuate culturi de sânge, urină și din orice alt loc suspect. O analiză de urină este utilă deoarece acești pacienți nu sunt neutropenici .
3. O linie mediană inflamată poate fi probabil cauzată de o infecție gram - pozitivă .
4. Dacă o radiografie toracică are rezultate anormale și pacientul produce spută, trebuie obținută o probă pentru cultură și colorare Gram, acido-rezistență și cu argint . Dacă nu se produce spută , trebuie solicitat un consult medical urgent pentru o evaluare diagnostică . Deoarece numărul de cauze posibile ale infecției pulmonare este foarte mare la această populație , terapia empirică nu este recomandată (cu excepția cazului în care s -a dezvoltat insuficiență respiratorie).
5. Dacă pacientul prezintă febră , dar niciunul dintre testele efectuate nu a pus un diagnostic , trebuie solicitat un consult medical specializat în boli infecțioase. Afecțiunile care pot provoca febră în cazul unei evaluări inițiale negative sunt atât de diverse încât se poate irosi cu ușurință o cantitate mare de timp și resurse .

Deși abordarea descrisă mai sus este cea mai aplicabilă populației de pacienți cu transplant , medicii nu ar trebui să uite că persoanele care sunt
Cei care primesc corticosteroizi reprezintă cel mai mare număr

Un număr mare de pacienți imunosupresați sunt expuși riscului. Au existat dezbateri considerabile cu privire la doza minimă de corticosteroizi care predispune la infecții . O regulă generală utilă este de a presupune că orice doză peste doza de întreținere fiziologică poate fi imunosupresoare. Doză
Doze mici de prednison de până la 10 mg pe zi au dus la aspergiloză pulmonară invazivă . Prin urmare, la evaluarea unui pacient febril, fără transplant, care urmează tratament cu corticosteroizi pentru o afecțiune inflamatorie, trebuie luate în considerare punctele de diagnostic discutate în această subsecțiune . De asemenea , deoarece agenții imunosupresori pot suprima un răspuns inflamator, medicii ar trebui să ia în considerare faptul că până și o febră ușoară poate indica prezența unei infecții grave .

Prevenirea

Având în vedere natura pe termen lung a imunosupresiei la pacienții cu transplant, măsurile preventive joacă un rol esențial în prevenirea morbidității și mortalității . Măsurile preventive recomandate pot fi clasificate în funcție de tipul de agent patogen :

- **Bacterii.** La pacienții cu o reducere documentată a nivelurilor de IgG sub 400 mg/dl, se poate administra IgG intravenos pentru a preveni infecțiile sinusale și pulmonare cauzate de infecția cu S. *pneumoniae .*
- **Virus.** CMV rămâne o preocupare majoră, iar titrurile IgG anti-CMV trebuie obținute din sângele tuturor pacienților cu transplant și donatorilor. Dacă atât pacientul, cât și donatorul sunt negativi, nu este necesară profilaxia . Cu toate acestea, toate transfuziile de trombocite și sânge trebuie să fie CMV negative sau toate leucocitele trebuie îndepărtate. Dacă pacientul, donatorul sau ambii sunt CMV pozitivi, atunci pacientul trebuie să primească profilaxie în primele 100 de zile cu ciclovir oral (900 mg pe zi). Datorită incidenței mai mici a bolii, majoritatea experților preferă terapia profilactică pentru pacientul CMV pozitiv cu un donator CMV negativ. Dacă se alege această strategie, pacientul este supus unui screening periodic sau PCR cantitativ pentru CMV. Dacă aceste teste sunt pozitive, pacientul trebuie tratat cu ganciclovir intravenos 5 mg/kg de două ori pe zi timp de 14 până la 21 de zile sau valganciclovir oral 900 mg de două ori în primele 24 de ore pentru inducție , și apoi 900 mg pe zi.

O altă preocupare majoră este virusul herpes simplex. Titrurile IgG anti-herpes simplex trebuie măsurate la toți potențialii receptori înainte de transplant. Pacienții cu transplant de măduvă osoasă cu un titru pozitiv trebuie să primească profilaxie în timpul fazei de inducție și în primele 30 de zile post - transplant (faza I) fie cu valaciclovir oral (1000 mg de două sau trei ori pe zi) , fie cu valganciclovir oral (900 mg de două ori pe zi) , dacă pacientul necesită și profilaxie CMV .

trebuie luată în considerare pentru alți pacienți transplantați care urmează un tratament imunosupresiv de nivel înalt. Reactivarea virusului varicelei poate provoca morbiditate severă și necesită , de asemenea, măsuri preventive. Recipientul și toți membrii familiei trebuie vaccinați cu vaccinul care conține virus viu.

PUNCTE CHEIE

Despre gestionarea pacienților cu imunitate mediată celular deprimată

1. Antibioticele empirice nu sunt, în general, *recomandate* .
2. Numărul de microorganisme posibile este foarte mare.
   a) Probele pentru biopsie și cultură sunt foarte recomandate.
   b) Informațiile epidemiologice detaliate sunt adesea utile.
3. Este necesară o gestionare urgentă pentru
   a) simptome ale sistemului nervos central, cum ar fi dureri de cap și confuzie (luați în considerare *Cryptococcus* și *Listeria).*
   b) linii centrale infectate: se instituie antibiotice empirice.

c) Infiltrat la radiografiile toracice: solicitați un consult pulmonar (bronhoscopia este adesea necesară).

4. Chiar și febra ușoară la un pacient sub tratament cu corticosteroizi este o problemă importantă.

atenuată timp de cel puțin 4 săptămâni înainte de procedura de transplant.

- **Ciuperci.** Pacienții cu transplant alogen de măduvă osoasă au o incidență ridicată a infecției cu Candida albicans în timpul *fazei* I și ar trebui să primească 40 mg zilnic de fluconazol sau posaconazol administrat oral (200 mg de trei ori pe zi) pentru profilaxie.
- ***Pneumocytis jiroveci.*** Pe tot parcursul perioadei de imunitate

  fără supresie , pacienții cu transplant prezintă risc de infecție cu acest microorganism și se recomandă administrarea orală de trimetoprim-sulfametoxazol (1 bandă dublă) .
  (de 3 ori pe săptămână sau 1 comprimat cu concentrație unică zilnic).

Yo

MĂSURI DE PREVENȚIE LA PACIENȚII CU TRANSPLANT ORGANE SOLIDE SAU MĂDUVA SPINALĂ

Yo

1. *Imunoglobulina G (IgG) trebuie administrată dacă nivelurile de IgG scad sub 400 mg/dl*
2. *Receptorii sau donatorii infectați cu citomegalovirus trebuie să primească valganciclovir.*
3. *Receptorii de măduvă osoasă cu un titru IgG pozitiv pentru virusul herpes simplex trebuie să primească valganciclovir.*
4. *Un vaccin împotriva virusului varicelei trebuie administrat pacienților sau contactelor din familie înainte de o procedură de transplant.*
5. *Pacienții cu transplant alogen trebuie să primească fluconazol sau posaconazol pentru a preveni infecțiile. fungică.*
6. *Toți pacienții transplantați trebuie să primească trimetoprim-sulfametoxazol pentru a preveni infecția* cu Pneumocystis .

CONCLUZII

Progresele continue în tratamentul tumorilor maligne și al transplanturilor vor menține o populație mare de gazde cu deficit medical . Acești pacienți se încadrează în două categorii generale care îi predispun la infecții , care sunt de obicei controlate de neutrofile sau celule T. Pacienții cu transplant de celule stem sau măduvă osoasă se încadrează în ambele categorii , în funcție de timpul trecut de la transplant. Pacientul neutropenic febril poate fi considerat aproape o urgență medicală , necesitând terapie antibacteriană empirică cu unul sau două antibiotice cu spectru larg . În schimb , pacienții cu imunosupresie mediată celular necesită o evaluare amănunțită , iar terapia antibiotică empirică trebuie evitată , cu excepția cazului în care cauza febrei este cunoscută la prezentare . Se recomandă ca acești pacienți să fie tratați de specialiști în boli infecțioase. Se așteaptă ca tratamentul ambulatoriu al acestor pacienți să devină din ce în ce mai frecvent .

LECTURI SUGESTIATE

Centrele pentru Controlul și Prevenirea Bolilor (CDC). Boala Chagas după transplantul de organe - Los Angeles, California, 2006. *MMWR Raport săptămânal despre morbiditate și mortalitate* 2006:55:798-800.

Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, et al. Ciprofl oxacină vs o aminoglicozidă în combinație cu o beta-lactamă pentru tratamentul neutropeniei febrile: o meta-analiză a studiilor controlate randomizate. *Mayo Clin Proc.* 2005;80:1146-1156.

Bow EJ, Rotstein C, Noskin GA și alții. Un studiu comparativ randomizat, deschis, multicentric, privind eficacitatea și siguranța piperacilinei ■ tazobactamului și cefepimei pentru tratamentul empiric al episoadelor neutropenice febrile la pacienții cu afecțiuni maligne hematologice. *Clin Infect Dis.* 2006;43:447-459.

Bucaneve G, Micozzi A, Menichetti F, et al. Levofl oxacin pentru prevenirea infecțiilor bacteriene la pacienții cu cancer și neutropenie. *N Eng J Med.* 2005;353:977-987.

Cornely OA, Maertens J, Winston DJ și alții. Posaconazol vs. profilaxie cu fluconazol sau itraconazol la pacienții cu neutropenie. *N Engl J Med.* 2007;356:348-359.

2003:102:827-833.

Cullen M, Steven N, Billingham L, și alții. Profilaxia antibacteriană după chimioterapie pentru tumori solide și limfoame. *N Engl J Med.* 2005;353:988-998.

Denning DW, Kibbler CC, Barnes RA. Societatea Britanică de Micologie Medicală a propus standarde de îngrijire pentru pacienții cu infecții fungice invazive. *Lancet Infect Dis.* 2003:3:230-240.

Fischer SA, Graham MB, Kuehnert MJ și alții. Transmiterea virusului coriomeningitei limfocitare prin transplant de organe. *N Engl J Med.* 2006;354:2235-2249.

Fishman JA, Rubin RH. Infecția la pacienții cu transplant de organe. *N Engl J Med.* 1998:338:1741-1751.

Fukuda T, Boeckh M, Carter RA și alții. Riscurile și rezultatele infecțiilor fungice invazive la pacienții cu transplanturi alogene de celule stem hematopoietice după condiționare non-mieloablativă. *Blood.*

Hachem RY, Hicks K, Huen A, Raad I. Mielosupresie și sindrom serotoninergic asociate cu utilizarea concomitentă de linezolid și inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei la pacienții cu transplant de măduvă osoasă. *Clin Infect Dis.* 2003;37:e8-e11.

Hamour IM, Mitral TK, Bell AD, Banner NR. Pneumonită reversibilă asociată cu sirolimus după transplantul de inimă. *J Heart Lung Transplant.* 2006;25:241-244.

Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP și colab. 2002 Ghiduri pentru utilizarea agenților antimicrobieni la pacienții neutropenici cu cancer. *Clin Infect Dis.* 2002;34:730-751.

Jaksic B, Martinelli G, Perez-Oteyza J, Hartman CS, Leonard LB, Tack KJ. Eficacitatea și siguranța linezolidului comparativ cu vancomicina într-un studiu randomizat, dublu-orb, efectuat pe pacienți cu neutropenie febrilă și cancer. *Clin Infect Dis.* 2006; 42:597-607.

Kalil AC, Levitsky J, Lyden E, Stoner J, Freifeld AG. Meta-analiză: eficacitatea strategiilor de prevenire a bolilor de organe cauzate de citomegalovit la pacienții cu transplant de organe. *Ann Intern Med* 2005;143:870-880.

Marty FM, Lee SJ, Fahey MM și alții. Utilizarea infliximab la pacienții cu boală grefă-contra-gazdă severă și alți factori de risc emergenți ai infecțiilor fungice invazive non- *Candida la* pacienții cu transplant alogen de celule stem hematopoietice: un studiu de cohortă. *Blood.* 2003;102:2768-2776.

Patterson TF, Boucher HW, Herbrecht R, și alții. Strategia de urmare a terapiei cu voriconazol versus amfotericină B cu alte terapii antifungice autorizate pentru tratamentul primar al aspergilozei invazive: impactul altor terapii asupra rezultatului. *Clin Infect Dis.* 2005:41:1448-1452.

Raad, II, Escalante C, Hachem RY și alții. Tratamentul pacienților cu neutropie febrilă și cancer care necesită spitalizare: un studiu prospectiv randomizat care compară imipenem și cefepimă. *Cancer.* 2003:98:1039-1047.

Rolston KV, Manzullo EF, Elting LS și alții. Monoterapie ambulatorie cu chinolone, administrată oral, o dată pe zi, pentru pacienții cu cancer cu risc scăzut, febră și neutropenie: un studiu pilot efectuat pe 40 de pacienți, bazat pe reguli validate de predicție a riscului. *Cancer* 2006; 106:2489-2494.

Sipsas NV, Bodey GP, Kontoyiannis DP. Perspective pentru gestionarea pacienților neutropenici febrili cu cancer în secolul XXI . *Cancer.* 2005;103:1103-1113.

Vardakas KZ, Samonis G, Chrysanthopoulou SA, Bliziotis IA, Falagas ME. Rolul glicopeptidelor ca parte a tratamentului empiric inițial la pacienții cu neutropenie febrilă: o meta-analiză a studiilor clinice randomizate controlate. *Lancet Infect Dis.* 2005;5:431-439.

Viscoli C, Varnier O, Machetti M. Infecții la pacienții cu neutropenie febrilă: epidemiologie, microbiologie și stratificare a riscului. *Clin Infect Dis.* 2005;40(Supliment 4):S240-S245.

Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ și alții. Voriconazol comparativ cu Amfotericină B liposomală pentru terapia antifungică empirică la pacienții cu neutropenie și febră persistentă. *N Engl J Med.* 2002:346:225-234.

Wisplinghoff H, Seifert H, Wenzel RP, Edmond MB. Tendințe actuale în epidemiologia infecțiilor nosocomiale ale sângelui la pacienții cu afecțiuni hematologice maligne și neoplasme solide în spitalele din Statele Unite. *Clin Infect Dis.* 2003;36:1103-1110.

Infecția cu HIV

17

Timp recomandat pentru finalizare: 3 zile

Bernard Herschel, medic

ÎNTREBĂRI INDICATOARE

1. *Care este principala cale de transmitere a HIV și cum cresc ulcerele genitale riscul de transmitere a HIV?*
2. *Care sunt principalele celule pe care le infectează virusul HIV?*
3. *Care sunt semnele și simptomele infecției primare cu HIV?*
4. *Care este testul preferat pentru diagnosticarea HIV și cum este definită SIDA?*
5. *Ce înseamnă termenul „perioadă de marjă”?*
6. *Cum este monitorizată activitatea HIV?*
7. *Care este numărul de CD4 sub care gazda începe să prezinte infecții oportuniste?*
8. *Care sunt indicațiile pentru începerea terapiei antiretrovirale?*
9. *Care sunt obiectivele terapiei și ce factori cresc riscul de a dezvolta rezistență ?*

GRAVITATE POSIBILĂ

Gestionarea HIV este o provocare și o problemă complexă. Adesea, infecțiile oportuniste asociate sunt dificil de diagnosticat și adesea pun viața în pericol.

EPIDEMIOLOGIE

A apărut în Africa de Est între 1910 și 1950 prin transmiterea de la un virus precursor al cimpanzeilor , dar astăzi infecția cu HIV s-a răspândit în întreaga lume. Africa de Sud rămâne epicentrul epidemiei : anual apar între 3 și 4 milioane de noi infecții , 30 de milioane de africani trăiesc cu HIV și peste 10 milioane au murit. Numai Uganda a pierdut 2,5 milioane de oameni din cauza SIDA : între 300 și 400 de decese în fiecare zi între 1985 și 2006, într-o țară cu o populație de 20 de milioane . În Africa de Sud , transmiterea are loc predominant prin contact heterosexual , iar un număr egal de femei și bărbați sunt infectați. În medie, femeile infectate sunt mai tinere decât bărbații infectați , dar , per total, infecția predomină la vârsta cea mai productivă , contribuind la un impact socioeconomic dezastruos al epidemiei de SIDA .

Problemele din America de Nord și Europa de Vest sunt minime în comparație cu cele din Africa . Cu toate acestea, numărul de persoane infectate cu HIV care trăiesc în Statele Unite a ajuns la aproape 1 milion. Determinarea incidenței este dificilă , deoarece nu toate infecțiile nou dobândite sunt diagnosticate . Judecând după numărul de teste pozitive pentru prima dată (care pot fi rezultatul unei infecții dobândite cu ani mai devreme), ratele de infectare au scăzut în anii 1990 , atingând un plafon în jurul anului 1998. Unele rapoarte sugerează că infecțiile au crescut ușor din 1998, probabil din cauza riscului sexual crescut asociat cu un fals sentiment de securitate creat de disponibilitatea terapiei antiretrovirale extrem de active (HAART). Cu toate acestea , prin scăderea viremiei , HAART poate avea un efect pozitiv asupra transmiterii HIV .

Probabilitatea de a contracta infecția cu HIV variază în funcție de tipul de expunere. Transfuzia cu o unitate de sânge infectat cu HIV infectează aproape sigur receptorul. Fără tratament, un copil născut dintr-o mamă seropozitivă are o probabilitate de aproape 30% de a contracta HIV.

PUNCTE CHEIE

infecției cu HIV

1. Cea mai mare incidență se găsește în Africa, locul de origine al virusului:
   a) Noile infecții apar într-o rată de 3 până la 4 milioane anual.
   b) Aproape 30 de milioane de oameni trăiesc cu SIDA.
   c) Transmiterea are loc în principal între heterosexuali , cu o incidență aproape egală între bărbați și femei.

2. incidențe și prevalențe mai mici :
   a) Prevalența în Statele Unite este de aproximativ 1

milion.
b) Incidența a crescut ușor din 1998 datorită unei schimbări de atitudine induse de terapia antiretrovirală extrem de activă.

3. Riscul de infecție cu HIV este
a) foarte ridicată în cazul unei transfuzii de sânge contaminate .
b) de aproape unul din 300 per înțepătură de ac.
c) de aproape 30% la un copil cu o mamă infectată, fără tratament.
d) Riscul variază de la aproximativ 0,01% la 1% în cazul actului sexual vaginal sau anal. Ulcerele genitale cresc riscul de zece ori; prezervativele previn transmiterea . Circumcizia reduce riscul cu 50%.

4. Măsurile preventive sunt mai rentabile decât tratamentul.

Infecție. Șansele de a contracta o infecție după o înțepătură cu ac care implică fluide corporale infectate sunt de aproximativ 1 la 300. Aproape toate infecțiile apar prin expunere sexuală; principalul factor determinant al infecțiozității este nivelul viremiei, care este foarte ridicat în timpul infecției primare cu HIV. Factorii genitali locali modulează acest risc. Inflamația, cum ar fi cea cauzată de infecțiile cu transmitere sexuală , atrage limfocite. La o persoană infectată, aceste limfocite pot adăposti HIV și, la receptor, pot deveni receptori pentru celulele vulnerabile la infecția cu HIV . Recent, s-a descoperit că circumcizia reduce riscul de infecție cu HIV la bărbați cu aproape 50 %.

nivelul viremiei, riscul de infecție cu HIV variază de la 1% la 0,01% per act sexual vaginal sau anal . Comparativ cu ratele de infecție pentru alte infecții cu transmitere sexuală, riscul este destul de scăzut, deși s-au raportat rate de infecție de până la 10% în prezența ulcerelor genitale . Aceste rate sunt comparabile cu ratele de infecție de 20 % până la 40% după expunerea la sifilis sau gonoree. Cu toate acestea , expunerea sexuală repetată (cum ar fi cea care apare cu un partener serodiscordant) prezintă un risc substanțial , ajungând de obicei la 1% pe lună. Riscul poate fi mai mare în primele luni de la stabilirea relațiilor sexuale cu un partener decât ulterior. De fapt, unele studii arată un posibil răspuns imun celular protector specific HIV la partenerii sexuali seronegativi ai persoanelor seropozitive. Cu toate acestea, absența infecției în trecut nu este o garanție a viitorului: deficiența imună crescută și viremia fac parte din istoria naturală a infecției cu HIV netratată și pot prezenta un risc mai mare de transmitere.

Sexul anal și vaginal sunt aproape la fel de eficiente în transmiterea HIV-ului . Unele studii (dar nu toate) au constatat că riscul de transmitere de la un bărbat infectat cu HIV la o femeie este mai mare decât invers. Comparativ cu sexul vaginal sau anal , sexul oral este mai puțin riscant (mai exact, este prea scăzut pentru a fi cuantificat). Cu toate acestea, fiecare centru mare de îngrijire HIV întâlnește exemple de transmitere prin sex oral. Prezervativele sunt eficiente în prevenirea transmiterii. Transmiterea nu a fost niciodată observată la grupuri mari de cupluri care declară că folosesc „întotdeauna" prezervative. Cu toate acestea , în practică, este dificil să se respecte perfect utilizarea prezervativului și să se evite scurgerile sau ruperea acestuia .

Eforturile preventive au avut grade diferite de succes :

- Transmiterea infecției cu HIV prin produse sanguine infectate a fost aproape eliminată . Încă apar cazuri rare (mai puțin de o transmitere la 500.000 de transfuzii de sânge) dacă sângele este donat în timpul „ perioadei de marjă".
- Utilizarea terapiei antiretrovirale la mamă are potențialul de a reduce transmiterea de la mamă la copil de la peste 30% la mai puțin de 1%. O astfel de transmitere a devenit foarte rară astăzi în Europa de Vest și în Statele Unite și este aproape întotdeauna rezultatul unei eșecuri procedurale .
- Programele de schimb de seringi și substituțiile cu metadonă sau chiar heroină au redus incidența infecției cu HIV la persoanele care utilizează droguri intravenoase cu peste 90%.
- Așa cum am menționat anterior, prezervativele sunt eficiente în reducerea transmiterii HIV , în special în relațiile stabile . Ratele de incidență a HIV au scăzut în comunitățile gay care practică sexul protejat . Scăderea prevalenței HIV ar fi putut contribui, de asemenea, la o incidență mai mică a infecției în rândul bărbaților gay mai tineri , chiar și fără a respecta neapărat perfect ghidurile privind sexul protejat. Atât în cadrul comunităților gay , cât și în cele heterosexuale , unele subgrupuri continuă să se angajeze în practici cu risc ridicat , cu o incidență concomitentă mai mare a infecțiilor cu transmitere sexuală și a HIV . Din 1999 până în 2004, numeroase epidemii mici de sifilis au fost raportate în Dublin, Bristol , Baltimore, Paris și California . Interesant este că aceste epidemii nu au fost însoțite de ...

a unei creșteri a infecțiilor cu HIV . Așa cum am menționat anterior, explicația acestui paradox ar putea consta în efectul protector al HAART.

Atunci când se ia în considerare utilizarea resurselor limitate pentru combaterea infecției cu HIV, este important să se realizeze că prevenirea este mai rentabilă decât tratamentul. Chiar și cu presupuneri nerealiste și favorabile despre eficacitatea și costurile terapiei antiretrovirale haart (HAART) , costul prezervativelor per viață salvată anual este de 20 până la 100 de ori mai mic decât cel al tratamentului antiretroviral. Dar cei cu HIV sunt cei care cer ajutor, nu cei fără .

PATOGENEZĂ

Probabil că principalele ținte ale virusului imunodeficienței umane sunt celulele dendritice din mucoasa tractului genital . Virusul folosește un receptor specific numit DC-SIGN pentru a se atașa de aceste celule. Celulele dendritice transportă apoi HIV la chisturile limfatice, unde virusul infectează limfocitele.

Receptorii HIV sunt în principal molecule CD4 de pe suprafața unei subpopulații de limfocite T. Un coreceptor este, de asemenea, necesar pentru infecție. Virusurile care interacționează preferențial cu coreceptorul CCR5 sunt numite „virusuri R5 ” (sau „monocitotrope” sau „ neinductoare de sincițiu”) și predomină în infecția incipientă . Ulterior, HIV dobândește frecvent capacitatea de a interacționa cu receptorul CXCR4; aceste virusuri sunt numite „X4” („ inductoare de sincițiu ” sau „limfocitotrope”). Limfocitele CD4 ale căror receptor al celulelor T este specific pentru proteinele HIV proliferează și sunt infectate preferențial . Această infecție preferențială (urmată de distrugere) poate explica deficiența specifică de imunitate la HIV , așa cum este descris mai jos.

Peste 98% dintre limfocite sunt localizate în chisturile limfatice și în splină. Cu toate acestea , virusurile produse de limfocitele nou infectate cu HIV inundă fluxul sanguin și sunt transportate în toate țesuturile în câteva zile . Viremia atinge niveluri ridicate (până la milioane de genomuri HIV pe milimetru cub). În acest timp, mulți pacienți devin simptomatici cu febră, leziuni cutanate , faringită și chisturi limfatice umflate . Această boală autolimitată (Figura 17.1), care durează de obicei de la câteva zile la câteva săptămâni, se numește „ infecție primară cu HIV ”, „sindrom retroviral acut” sau „ sindrom de seroconversie ”. Răspunsul imun este apoi activat ; anticorpii îndreptați împotriva HIV apar în sânge , iar celulele T citotoxice specifice celulelor infectate cu HIV proliferează . Acest răspuns imun la HIV realizează rapid controlul parțial al infecției cu HIV . Nivelurile virale scad cu câteva ordine de mărime, stabilizându-se la un nivel inferior numit „nivel de platou”. Acest nivel poate varia de la mai puțin de 50 până la câteva mii de copii de ARN HIV pe milimetru cub și se corelează foarte strâns cu progresia ulterioară a imunodeficienței: cu cât nivelul este mai mare , cu atât dezvoltarea SIDA este mai rapidă.

O scădere progresivă a nivelului de celule T CD4 este semnul distinctiv al imunodeficienței induse de HIV . În timpul infecției acute cu HIV , există o scădere față de nivelul normal de aproape 1.000 de celule CD4 pe milimetru cub . După seroconversie , numărul de limfocite CD4 crește din nou , dar rareori revine la normal. Apoi, în timpul fazei cronice a - infecției cu HIV , există o pierdere anuală progresivă de aproximativ 70 de celule pe milimetru cub. Cu toate acestea , rata cu care progresează imunodeficiența este extrem de variabilă. La câteva persoane, SIDA poate apărea chiar și la unu

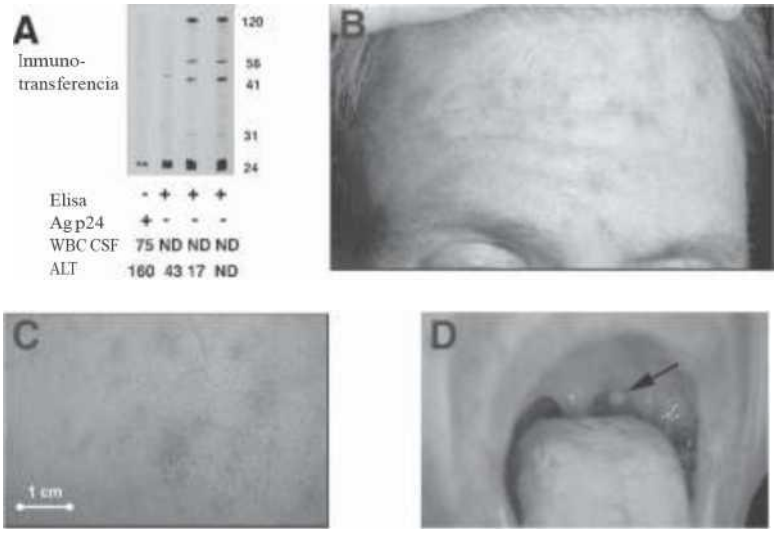


Figura 17.1. Síndrome retroviral agudo con seroconversión (de www.aids-images.ch;). **A.** Aparición de bandas en inmunotransferencias sucesivas. Obsérvese el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) negativo y el antígeno (Ag) *p24* temprano positivo, además de la pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (CSF) y el nivel elevado de transaminasa en sangre. **B.** Se pueden desarrollar lesiones acneiformes. **C.** Máculas en el pecho. **D.** Ulceración en la cavidad oral (flecha). *Véase imagen a color en la lámina 3.*

sau doi ani de la infecție.

PUNCTE CHEIE

infecției cu HIV

1. Celulele dendritice din mucoasă transportă virusul către celulele T CD4 din chisturile limfatice.
2. Infecția timpurie este cauzată de un virus monocitotrop (R5); infecția tardivă, de un virus limfocitotrop (X4).
3. Particulele virale intră în fluxul sanguin în timpul infecției primare, atingând niveluri de milioane pe milimetru cub.
4. Se dezvoltă anticorpi anti-HIV și proliferează celulele T citotoxice, controlând infecția. Încărcătura virală scade de obicei până la un nivel constant de 30.000 de copii pe milimetru cub, în medie.
5. Numărul de CD4 scade sub 100/ $_{mm3}$ și apoi revine la normal. Mai târziu, numărul de CD4 scade la 70/ $_{mm3}$ pe an.
6. Vârsta și factorii genetici afectează progresia. Infecțiile oportuniste încep cu un număr de CD4 sub 200/ $_{gm^3}$.
7. Infecția cronică asimptomatică este asociată cu producerea de 10^6 până la 10^7 particule virale zilnice și o distrugere de 10 ^{11} Numărătoarea zilnică de celule CD4. Riscul ridicat de mutație virală necesită terapie multimedicamentoasă.

O perioadă de incubație de 10 ani este mai tipică, dar uneori alți pacienți, numiți „ pacienți fără progresie pe termen lung ” sau „ controlori de elită ”, nu prezintă dovezi de afectare a sistemului imunitar . Acești pacienți fără progresie supraviețuiesc mulți ani cu viremie scăzută și un număr normal de celule CD4 .

- au efectuat numeroase cercetări pentru a găsi factori care influențează rata de progresie. Se consideră că o serie de trăsături genetice se corelează cu o dezvoltare mai rapidă sau mai lentă a imunodeficienței . Vârsta la momentul infectării joacă un rol semnificativ: cu cât persoana este mai în vârstă , cu atât este mai mare probabilitatea unei progresii rapide. (Perioadele fetale târzii și perinatale sunt o excepție; HIV-ul neonatal poate progresa foarte rapid.) Din păcate, nici vârsta , nici moștenirea genetică nu pot fi modificate și, până în prezent, nu s-au găsit factori care să îi poată influența progresia („Bea suc de morcovi și nu vei face niciodată SIDA”).

Celulele CD4 sunt conductorii sistemului imunitar ; ele sunt esențiale pentru unele dintre cele mai importante funcții ale sale, inclusiv dezvoltarea răspunsurilor citotoxice specifice celulelor T CD8 și producerea de anticorpi neutralizanți . Când numărul de celule CD4 scade sub un nivel critic de aproape 200/gm³ „ încep să apară „ bolile definitorii pentru SIDA”. Lista acestor boli (vezi Tabelul 17.1) este relativ scurtă: pneumonie cu Pneumocystis jiroveci (*PCP*) în loc de aspergiloză , sarcom Kaposi și limfom în loc de alte tipuri de tumori. Unele dintre aceste infecții (de exemplu , PCP) sugerează puternic infecția cu HIV; altele (pneumonia pneumococică, stomatita cu Candida și tuberculoza) apar la pacienți cu sistem imunitar normal *sau* cu deficiențe *imune cauzate* de alte afecțiuni decât SIDA. Aproape toate infecțiile oportuniste sunt cauzate de reactivarea herpesvirusurilor latente (de exemplu, limfomul cerebral rezultat din retinita cu virusul Epstein-Barr sau citomegalovirus (CMV) , a fungilor (PCP) sau a bacteriilor (tuberculoza). Alte infecții (cum ar fi salmoneloza sau criptococoza) pot fi nou dobândite.

Așa cum s-a descris anterior , răspunsul imun la HIV-ul naștere controlează cursul proliferării virale observate în timpul infecției acute cu HIV . Cum poate fi explicat eșecul final al acestui răspuns imun ?

În ciuda miilor de documente scrise pe această temă, în prezent nu există un răspuns clar . Persoanele care nu progresează pe termen lung tind să aibă un răspuns imun citotoxic specific HIV -ului , dar acesta se suprapune cu populațiile care prezintă progrese considerabile . Rolul anticorpilor în ceea ce privește HIV este neclar; cazurile individuale nu prezintă o corelație clară între prezența anticorpilor neutralizanți și progres. Recent, atenția s-a îndreptat către componentele nespecifice ale sistemului imunitar , cum ar fi celulele natural killer și receptorii de tip quota . Mutabilitatea extremă a HIV duce la apariția unor cvasispecii HIV care nu mai sunt recunoscute de răspunsul imun („ fenomenul de evadare imună ”). În plus, HIV are o preferință pentru limfocitele proliferative , dar limfocitele care proliferează ca răspuns la infecția cu HIV sunt tocmai cele care posedă receptori ce recunosc peptidele derivate din HIV . În timp, infectarea acestor limfocite duce la distrugerea lor .

O terapie eficientă inversează aproape toate deficiențele imune . Cu suficient timp , numărul de celule CD4 se recuperează chiar și la pacienții care nu mai au practic nicio celulă rămasă la începerea tratamentului . Numărul de celule continuă să crească timp de câțiva ani, ajungând în cele din urmă la un platou de 500 până la 1000/gm³ .Răspunsul imun la principalii agenți patogeni este restabilit , după cum o demonstrează dispariția infecțiilor oportuniste. Cu toate acestea, există o excepție : răspunsul imun la HIV în sine rămâne deficitar chiar și după un tratament cu succes .

În America de Nord și Europa de Vest, majoritatea pacienților solicită asistență medicală în perioada de latență

Cuadro 17.1. Padecimientos indicadores en la definición de caso del SIDA en adultos·

Padecimiento	*n* (%)
Candidiasis de esófago, tráquea, bronquios o pulmones	3846(16)
Cáncer cervical invasivo	1 44(0.6)
Coccidiodomicosis extrapulmonar	74 (0.3)
Criptococosis extrapulmonar	1 168 (5)
Criptosporidiosis con diarrea por más de un mes	314 (1.3)
Citomegalovirus de cualquier órgano que no sea el hígado, bazo o quistes linfáticos; o del ojo	1 638 (7)
Herpes simple con úlceras mucocutáneas por más de un mes, o bronquitis, neumonitis o esofagitis	1 250 (5)
Histoplasmosis, extrapulmonar	208 (0.9)
Demencia relacionada con VIH (discapacidad cognitiva u otra disfunción que interfiere con el trabajo o actividades de la vida diaria)	1 196 (5)
Desgaste relacionado con VIH [pérdida involuntaria de más de 10% del peso de línea base además de diarrea crónica (2 o más heces sueltas diarias por 30 días o más), o debilidad crónica y fiebre enigmática documentada por 30 días o más]	4212(18)
Infección por *Isospora belli* con diarrea por más de un mes	22 (0.1)
Sarcoma de Kaposi	1 500 (7)
Linfoma Burkitt Inmunoblástico Principalmente el sistema nervioso central	 162 (0.7) 518 (2.3) 170 (0.7)
Mycobacterium avium, diseminada	1 124 (5)
Mycobacterium tuberculosis Pulmonar Extrapulmonar	 1 621 (7) 491 (2)
Nocardiosis	- (<1)
Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*	9 145 (38)
Neumonía, bacteriana recurrente (2 o más episodios en 12 meses)	1 347 (5)
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	213 (1)
Septicemia por *Salmonella* (no tifoidea), recurrente	68 (0.3)
Estrongiloidiosis extraintestinal	Ninguno
Toxoplasmosis de órganos internos	1 073 (4)
Síndrome de desgaste por VIH	1 980 (18)

■ Los números y porcentajes indican las frecuencias de ocurrencia en la base de datos del estudio de cohorte suizo de VIH, un registro en curso de más de 11 000 pacientes.

.

sau faza de platou ▪ infecției cronice cu HIV, când semnele și simptomele clinice sunt puține sau absente. Cu toate acestea , infecția rămâne activă, cu producerea de 109 la [10:11] particule virale zilnice. În același timp, multe trilioane de celule CD4 sunt distruse și înlocuite în fiecare zi. Producția de 10 [11] Particulele virale pe zi oferă posibilitatea unei mutații la fiecare poziție a nucleotidului. Ceea ce este uimitor este că, sub presiunea selectivă a unui răspuns imun parțial eficient sau a unei terapii parțial eficiente, apar rapid mutații rezistente . Pentru a obține un efect antiviral de durată , trebuie combinate mai multe medicamente pentru a elimina complet producția virală . Odată ce acest lucru este realizat , apariția rezistenței devine mult mai puțin probabilă și, în astfel de circumstanțe, pacienții pot fi tratați timp de mulți ani fără schimbări virale radicale. Cu toate acestea , virusul persistă în rezervoare care nu sunt accesibile tratamentului actual. Aceste rezervoare pot include infecții neproductive în acumulări de limfocite cu viață lungă . Tehnicile moleculare sensibile sugerează că durata

de viață ...

Durata medie de viață a acestui tip de rezervă poate ajunge la câțiva ani, ceea ce face ca eradicarea prin tratament continuu să fie nerealistă .

MANIFESTĂRI CLINICE ALE INFECȚIEI PRIMARE CU HIV

Perioada de incubație pentru infecția simptomatică este de 2 până la 4 săptămâni, dar poate dura până la 10 săptămâni . Debutul febrei poate fi brusc și este asociat cu limfadenopatie difuză și faringită. Gâtul este de obicei eritematos, fără exudate sau amigdale umflate . Se pot dezvolta ulcere dureroase pe mucoasa orală și genitală (Figura 17.1). Afecțiunile gastrointestinale sunt frecvente ; mulți pacienți prezintă greață, anorexie și diaree . Erupția cutanată începe adesea la 2 până la 3 zile de la debutul febrei și afectează de obicei fața, gâtul și partea superioară a trunchiului. Leziunile sunt macule sau maculopapule mici , de culoare roz până la roșie (Figura 17.1). Durerea de cap este un alt simptom proeminent , iar meningita aseptică este observată la aproape un sfert dintre pacienți. Cefaleea este adesea retroorbitală și se agravează odată cu mișcarea ochilor . Constatările lichidului cefalorahidian (LCR) sunt compatibile cu meningita virală: limfocite, glucoză normală și proteine ușor crescute. Au fost raportate sindromul Guillain-Barré și paralizia nervului cranian șapte . Numărul de leucocite periferice poate fi normal sau ușor sub normal , cu limfocite CD4 scăzute și limfocite CD8 crescute (raportul CD4:CD8 este de obicei mai mic de 1,0). Nivelurile transaminazelor hepatice pot fi moderat crescute . Boala este autolimitată ; simptomele severe se remită de obicei în decurs de 2 săptămâni. Letargia și oboseala pot persista timp de câteva luni.

PUNCTE CHEIE

infecției primare cu HIV

1. Febra apare brusc la 2 până la 4 săptămâni după expunere.
2. Este însoțit de
   a) faringită și limfadenită non-exudative
   b) erupție maculopapulară pe pielea capului, gâtului și a părții superioare a trunchiului.
   c) cefalee și meningită aseptică
   d) anorexie, greață și meningită
3. Boala acută durează 2 până la 6 săptămâni. Letargia și oboseala pot persista timp de luni de zile.

■ EVALUAREA DE LABORATOR A INFEȚIEI CU HIV

DIAGNOSTIC

Infecția cu HIV se diagnostichează prin detectarea anticorpilor specifici HIV în plasmă și sânge . Acești anticorpi apar la câteva săptămâni după infecție , cu puțin timp înainte sau după debutul simptomelor sindromului retroviral acut . Studiile în care data infecției este cunoscută cu precizie (de exemplu , la persoanele infectate printr -o transfuzie de sânge) permit determinarea întârzierii apariției anticorpilor : aproape 5% dintre pacienți seroconvertesc în decurs de 7 zile, 50% în decurs de 20 de zile și peste 95% în decurs de 90 de zile. Prin urmare, există o perioadă (numită „ perioada fereastră ") în care , deși pacientul este infectat, anticorpii nu pot fi detectați în plasmă. Timp de câteva zile, antigenul p24 specific HIV este detectabil singur, fără anticorpi (Figura 17.1A). Prin urmare, testele de screening de astăzi combină detectarea antigenului și a anticorpilor. Testele de amplificare genică (reacția în lanț a polimerazei [PCR] , pe lângă alte tehnici de hibridizare) pentru detectarea genomurilor virale nu ar trebui utilizate pentru diagnosticul precoce . Acestea sunt mult mai scumpe decât testele de anticorpi . Acestea din urmă rămân pozitive pe viață la persoanele infectate cu HIV, cu excepția, poate, a cazurilor foarte rare în care tratamentul a fost inițiat înainte de seroconversie .

Testele de anticorpi HIV se numără printre cele mai fiabile teste medicale , cu specificitate și sensibilitate care depășesc cu mult 99%. Cu toate acestea, având în vedere importanța diagnosticului și posibilitatea unor erori administrative (eprubete etichetate greșit etc.), se recomandă confirmarea diagnosticului cu o a doua probă de sânge . - Confirmarea este importantă mai ales atunci când probabilitatea pre - test este scăzută , crescând proporția rezultatelor fals pozitive .

Rezultatele fals pozitive reale sunt mult mai rare decât rezultatele nedeterminate. Rezultatele nedeterminate apar atunci când substanțele din plasma pacientului interacționează cu impuritățile din preparatele de antigen HIV . De obicei , reacția de culoare a testului imunosorbent legat de enzime (ELISA) este peste pragul de pozitivitate , dar mult sub rezultatele unui test pozitiv de rutină . Pentru a reduce aceste reacții nedeterminate, producătorii utilizează tehnologie recombinantă pentru a purifica proteinele HIV. În prezența - unui test nedeterminat și, în special, în absența factorilor de risc pentru infecția cu HIV, pacientul trebuie asigurat că rezultatul este negativ prin confirmarea negativității cu un al doilea test folosind o metodă diferită. O astfel de metodă poate afecta utilizarea unui test imunoblot . În acest test, proteinele HIV ...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește diagnosticul infecției cu HIV

1. Infecția cu HIV este diagnosticată prin măsurarea anticorpilor anti-HIV.
2. După expunere, 5% dintre persoane devin seropozitive în 7 zile, 50% în 20 de zile și peste 95% în 90 de zile.
3. Perioada „fereastră" a viremiei cu serologie negativă - durează de la câteva zile până la câteva săptămâni.
4. Testele bazate pe amplificarea genelor (de exemplu, reacția în lanț a polimerazei) nu sunt recomandate pentru diagnostic.
5. Testele de anticorpi HIV sunt foarte specifice și sensibile.
6. Un rezultat al testului „nedeterminat" este de obicei un fals pozitiv; este confirmat printr-un test imunoblot.

Proteinele sunt mai întâi separate prin electroforeză și apoi transferate pe o membrană de nitroceluloză (Figura 17.1) . Această membrană este incubată cu o diluție a sângelui pacientului . Anticorpii specifici se leagă de proteinele HIV respective , producând o bandă colorată după o reacție de colorare . Poziția benzii permite deducerea corespunzătoare dacă reacția este nespecifică sau rezultatul unei proteine HIV specifice .

CLASIFICARE

Stadiile infecției cu HIV sunt definite de evenimentele clinice și numărul de limfocite CD4 (Tabelul 17.2) .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește clasificarea infecției cu HIV

1. Clasificarea se bazează pe numărul de CD4 și pe - simptomele clinice.
2. Statele Unite și Europa au definiții diferite ale SIDA.

a) Statele Unite utilizează un număr de CD4 sub 200/ $^{pm^3}$ sau prezența unei boli definitorii pentru SIDA.
b) În Europa, se folosește prezența unei boli care definește SIDA.

Această clasificare, stabilită în 1992, indică în mod clar imunosupresia și starea simptomatică a pacientului.

Semnificația cuvântului „SIDA" nu este aceeași pe ambele maluri ale Atlanticului. În Statele Unite , orice persoană cu un număr de CD4 sub 200/ $^{pm^3}$ O persoană este considerată a avea SIDA (zona umbrită din Tabelul 17.2); alternativ, pacienții pot fi considerați a avea SIDA dacă au o infecție oportunistă care definește SIDA (Tabelul 17.1) . În Europa , numărul de CD4 nu face parte din definiția SIDA , care rămâne sinonim cu apariția unei infecții oportuniste, așa cum este definită în Tabelul 17.1. Stadiul infecției cu HIV este definit de numărul de limfocite CD4 (stadiul biologic 1 , 2 sau 3) și de evenimentele - clinice (A, B sau C). Apariția unei boli de tip C definește SIDA. În plus, în Statele Unite, SIDA este definită și printr-un număr de CD4 mai mic de 200/ $^{\mu L}$. (categoriile C1, C2, C3, A3 sau B3).

Tabelul 17.2. Stadiile infecției cu HIV

Categoria celulelor CD4	Pacienți (%)	Către [un]	Categoria clinică B [b]	Cc
		Infecție asimptomatică sau PGL sau acută cu HIV	Simptomatic (nu A sau C)	Boli indicative ale SIDA (1987)
1) >500/ $^{pm^3}$	(>29)	A1	B1	C1
2) 200 până la 499/min ^{3}	(14 până la	A2	B2	C2
3) <200/pm ^{3}	(<14)	A3	B3	C3

[la] Semnele clinice legate de stadiul A sunt infecția primară cu HIV , limfadenopatia generalizată persistentă (PGL) sau absența simptomelor (pacienți asimptomatici).

[b] Semnele și simptomele legate de stadiul B sunt candidoza orală, candidoza vaginală recurentă , herpesul zoster , neoplazia localizată a colului uterin , orice altă manifestare clinică nedefinită de categoriile A și C.

[c.] Aceasta corespunde apariției unei „ boli oportuniste definitorii pentru SIDA ", așa cum este enumerată în Tabelul 17.1.

[d] Zonele cu umbrire neagră desemnează stadiile bolii definite drept SIDA în Statele Unite .

TRATAMENT ȘI PROGNOSTIC

Teste de monitorizare

Infecția cu HIV a fost comparată cu un tren care accelerează spre un dezastru: viteza corespunde nivelului de viremie , iar distanța până la locul dezastrului corespunde numărului de celule CD4 .

genomice sunt acum utilizate universal pentru a determina încărcătura virală . Aceste teste măsoară genomurile HIV pe mililitru de plasmă. Deoarece genomurile constau din ARN, ARN-ul trebuie mai întâi transcris în ADN, care este apoi - amplificat, cel mai adesea prin PCR . Pacienții cu infecție cu HIV netratată au de obicei între 500 și 1 milion de copii de ARN HIV pe mililitru [62]. [63] „În urma tratamentului, acest număr scade până când nu mai este detectabil . În funcție de testul utilizat, a fi „nedetectabil " înseamnă mai puțin de 5 până la 50 de copii de ARN HIV. În mod ideal, după 2 până la 6 luni de tratament, toți pacienții care urmează terapie antiretrovirală modernă ar trebui să aibă mai puțin de 50 de copii de ARN HIV pe milimetru cub.

Numeroase studii au arătat că prognosticul pe termen lung pentru o persoană infectată cu HIV NETRATATĂ depinde de viremie. Cu toate acestea, ignorând această corelație, apar variații în rândul pacienților care rămân în stare bună de sănătate timp de mulți ani, în ciuda faptului că au sfidat viremia prin depășirea a 100.000 de copii pe milimetru cub .

Pentru prognosticul pe termen scurt , numărul de celule CD4 este mai util. Infecțiile oportuniste și tumorile sunt mai puțin frecvente la valori ale CD4 peste 200/m³ · Sub acest nivel , incidența unor astfel de infecții crește exponențial. Decesele cauzate de SIDA sunt mai puțin frecvente la valori ale CD4 peste 50 / m³ ·

Teste de rezistență antiretrovirală

Deși terapia antiretrovirală combinată este eficientă la majoritatea pacienților , se poate dezvolta rezistență și poate fi necesară ajustarea tratamentului . Pentru a ghida selecția terapiei , au fost dezvoltate teste pentru măsurarea rezistenței antiretrovirale .

În prezent, se utilizează două tipuri de teste :

1. **Teste genotipice.** Acestea determină secvența genelor virale relevante includ transcriptaza inversă, protează , gp - 41 și integrază. Secvența arată prezența sau absența mutațiilor asociate cu rezistența antiretrovirală . Cu toate acestea, cu puține excepții , prezența unei mutații specifice nu prezice un fenotip de rezistență specific. Mai degrabă , trebuie luată în considerare combinarea mai multor mutații . Prezicerea rezistenței dintr-o astfel de combinație de mutații a fost de numită
2. **Teste fenotipice. Aceste teste** elimină gena relevantă dintr-un virus amplificat al pacientului și introduc porțiunea extrasă într-un virus standard cu proprietăți de creștere cunoscute . Acest virus recombinant este apoi expus la diverse medicamente , iar rezistența sa este determinată . Testele fenotipice sunt mai scumpe decât testele genotipice și durează între 1 și 3 săptămâni .

Valoarea și utilizarea testării rezistenței sunt subiectul unor controverse continue. A fost dificil de demonstrat că aceasta îmbunătățește rezultatele tratamentului, dar poate permite întreruperea administrării medicamentelor ineficiente , evitând astfel efectele secundare și economisind costuri. Utilizarea testării rezistenței este discutată mai detaliat în subsecțiunea dedicată terapiei HIV , ulterioară în acest capitol .

Avertismente privind testele de laborator

Tratamentul antiretroviral modern ar fi imposibil fără utilizarea testelor de laborator . Cu toate acestea, medicii și pacienții trebuie să fie conștienți de limitele acestor teste.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește testele pentru monitorizarea tratamentului și a prognosticului

---

62 Testele genotipice detectează mutații specifice și sunt utilizate pentru a prezice rezistența.

63 Testul fenotip introduce gene virale într-o tulpină virală standardizată și măsoară sensibilitățile. Este un proces consumator de timp și costisitor.

Inhibitorii nucleozidici ai transcriptazei inverse pot fi toxici pentru mitocondrii, provocând leziuni hepatice.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește testarea rezistenței la medicamentele HIV

1. Nivelul viremiei se corelează cu rata de progresie; copiile ARN HIV pe milimetru cub sunt de obicei măsurate prin intermediul reacției în lanț a polimerazei.
2. Numărul de copii ARN HIV pe milimetru cub variază între 500 și 1 milion; tratamentul ar trebui să reducă acest număr la mai puțin de 50 în decurs de 6 luni.
3. Nivelurile „nedetectabile” de ARN HIV variază în funcție de sensibilitatea testului utilizat; testele individuale variază cu un factor de 2.
4. Un număr de CD4 sub 200/ $_{mm3}$ Expune pacientul la riscul de infecții oportuniste și tumori.
5. Numărul de celule CD4 variază cu 10 până la 30% între numărători.

Testele, și în special necesitatea de a evita suprainterpretarea micilor modificări , sunt cruciale . Precizia măsurătorilor încărcăturii virale este de doar 0,3 log (un factor de 2). Aceasta înseamnă că valorile de 200 până la 400 de copii pe milimetru cub pot fi de fapt aceleași . O altă problemă legată de interpretarea viremiei HIV este termenul de viremie „nedetectabilă". Detectabilitatea depinde de testul utilizat . Testele experimentale cu sensibilități de până la 1 sau 3 copii pe milimetru cub prezintă de fapt viremie la aproape toți pacienții care au început tratamentul în timpul infecției cronice cu HIV. Nu se știe dacă o viremie foarte scăzută (de exemplu , mai puțin de 10 copii pe milimetru cub) este mai bună pentru pacient decât o viremie detectabilă între 10 și 50 de copii pe milimetru cub.

Totuși , la pacienții cu viremie scăzută care urmează tratament , unele valori depășesc ocazional 50 până la 100 de copii . Aceste creșteri ale viremiei nu au o importanță prognostică semnificativă și nu ar trebui să determine o modificare a tratamentului. Pe de altă parte , valorile care depășesc 500 de copii pe milimetru cub sunt în mod clar predictive pentru rezistența și evadarea ulterioară .

În mod similar , numărul de CD4 nu este o măsurătoare precisă. Este rezultatul înmulțirii a două procente (procentul de limfocite dintre leucocitele și procentul de limfocite CD4-pozitive dintre toate limfocitele). Numărul de limfocite variază pe parcursul zilei, în funcție de aportul alimentar , activitatea fizică și nivelurile de steroizi, printre alți factori. În plus, tehnicienii de laborator variază în interpretarea morfologiei leucocitelor. Prin urmare , numărul de CD4 poate varia până la 10...

■ **TERAPIA MODERNĂ A HIV:** HIV este o afecțiune gravă, iar acești pacienți sunt adesea incapabili să adere la terapia combinată pe termen lung. În plus, HAART produce efecte secundare neașteptate și puțin înțelese. Prin urmare, dogma tratamentului cât mai timpuriu posibil a fost contestată.

Tabelul 17.3 rezumă cele zece principii care guvernează terapia antiretrovirală. Inițierea și menținerea HAART este complexă . În ultimii ani, numărul de agenți antiretrovirali și interacțiunile lor cunoscute și potențiale între ele și cu medicamente non- HIV , precum și efectele lor secundare , au crescut exponențial . În general, trebuie consultat un medic specializat în îngrijirea HIV ori de câte ori se inițiază sau se modifică HAART . Este responsabilitatea specialistului să se asigure că tratamentul ales este optim pentru fiecare pacient în parte . Gestionarea deficitară a terapiei antiretrovirale poate duce la toxicități adverse și la dezvoltarea de virusuri rezistente care nu mai pot fi tratate.

AVERTISMENTE HAART

se inițiază sau se modifică terapia antiretrovirală extrem de activă (HAART).

Gestionarea defectuoasă a terapiei antiretrovirale poate duce la toxicități adverse și la virusuri rezistente.

Instrucțiuni pentru începerea tratamentului

Numărul de celule CD4 al unui pacient indică gradul de imunodeficiență și prezice riscul pe termen scurt de infecții oportuniste. Fără tratament, riscul este mai mic de 1% pe an atunci când numărul de celule CD4 este peste 500/mm³ ·dar crește la 30% când numărul de celule CD4 scade sub 100 /mm³ ·Pe termen lung , prognosticul este determinat și de încărcătura virală (adică numărul de copii ale ARN-ului HIV pe milimetru cub de plasmă). O încărcătură virală mare prezice o progresie mai rapidă către SIDA în studiile bazate pe populație , deși variațiile interindividuale sunt enorme . Distrugerea celulelor CD4 de către HIV și arhitectura chisturilor limfatice au ca rezultat imunodeficiență progresivă. Terapia antiretrovirală suprimă replicarea virală, previne distrugerea ulterioară a sistemului imunitar și chiar permite o reparare considerabilă la pacienții care încep tratamentul în timp ce sunt imunosupresați.

Tratamentul trebuie adaptat pacientului , luând în considerare rata de progres, acceptarea tratamentului de către pacient , probabilitatea de aderență și potențialele efecte secundare. Prin urmare, recomandările prezentate în Tabelul 17.4 sunt valabile doar .

Tabelul 17.3. Zece principii pentru terapia antiretrovirală cu eficiență ridicată

1. Indicație	Prezența unei infecții cu HIV stabilește teoretic indicația pentru tratament, dar acesta începe de obicei doar odată ce este evident un deficit imun subclinic.
2. Combinație	Tratamentul antiretroviral constă în cel puțin trei grupuri de medicamente.
3. Prima șansă = cea mai bună șansă	Alegerea medicamentelor în timpul primului curs de tratament determină posibilitățile atunci când este necesar un al doilea tratament ulterior. Șansele de succes sunt mai mari la început. Ulterior, alternativele sunt limitate de selecția mutanților rezistenți.
4. Complexitate	Tratamentul antiretroviral este complex, în special din cauza interacțiunilor medicamentoase și a efectelor secundare.
5. Rezistență	Selecția cvasispeciilor rezistente este frecventă. În cadrul claselor de medicamente, rezistența încrucișată este completă între inhibitorii non-analogi ai transcriptazei inverse disponibili și parțială între inhibitorii de protează și inhibitorii nucleozidici ai transcriptazei inverse.
6. Informații	Inițierea și menținerea unui tratament antiretroviral eficient necesită mult timp, deoarece atât medicul, cât și pacienții au nevoie de o mulțime de informații.
7. Motivație și conformitate	Disponibilitatea unui pacient de a-și lua medicamentele în mod regulat, la orele și dozele prescrise, determină în mare măsură succesul tratamentului. Pacienții trebuie să înțeleagă relația dintre aderența slabă și rezistența la medicamente.
8. Monitorizare	Eficacitatea tratamentului antiretroviral se stabilește prin măsurători regulate ale ARN-ului viral și ale numărului de CD4.
9. Obiectivele tratamentului	Scopul tratamentului este suprimarea durabilă a ARN-ului viral la sub 50 de copii pe milimetru cub de plasmă. O astfel de suprimare minimizează selecția mutanților rezistenți și ajută la reconstituirea imună și la prevenirea morbidității și mortalității.
10. Studii	Tratamentul antiretroviral continuă să evolueze spre o simplificare și o eficacitate sporite. Pacienții ar trebui încurajați să participe la studii clinice care vizează optimizarea terapiei.

Tabelul 17.4. Indicații pentru inițierea terapiei antiretrovirale

Stadiul clinic : Infecție acută cu HIV	**Valori de laborator irelevante**	**Recomandări** **Luați în considerare HAART, solicitați o consultație de specialitate**	
	Număr de	***Încărcătură virală***	
		< 50.000	***> 50.000***
Infecție cronică	>500	Așteaptă	Așteaptă
infecție asimptomatică cu	350 până la 500	Așteaptă	Luați în considerare
(etapa A)	<350	Trata	Trata
Infecție cronică simptomatic pentru HIV (stadiul B sau C)	Irelevant	Trata	

Tabelul 17.5. Posibile avantaje și dezavantaje ale tratamentului antiretroviral precoce

Avantaje potențiale	**Posibile dezavantaje**

Supresie maximă a replicării virale; prin urmare, risc mai mic de selecție a mutanților rezistenți	Riscul de rezistență ca o consecință a conformității suboptimale
Prevenirea deficitului imun și o reconstituire imună mai completă	Durata eficacității tratamentului poate fi limitată.
Risc mai mic de efecte secundare la pacienții a căror stare generală de sănătate este excelentă	Pierderea calității vieții din cauza efectelor secundare pe termen scurt și a potențialei toxicități pe termen lung
Cost	
Purtătorii sănătoși sunt mai puțin contagioși atunci când sunt tratați (mai puține infecții noi?)	Transmiterea de noi infecții cu virusuri rezistente la medicamente

Acestea sunt aproximări, deoarece factorii individuali , deși uneori decisivi, nu se pretează la abstracțiuni în ceea ce este stabilit în Tabelul 17.5 privind avantajele și dezavantajele începerii timpurii a tratamentului .

TIMPUL PENTRU TERAPIA ANTIRETROVIRALĂ

Evoluția infecției cu HIV a fost comparată cu un tren care accelerează spre un accident. Numărul de celule CD4 ale pacientului reprezintă distanța până la locul accidentului, iar încărcătura virală reprezintă viteza trenului. În absența simptomelor, acești factori sunt utilizați pentru a determina momentul administrării terapiei antiretrovirale pentru prevenirea SIDA.

Există patru clase diferite de medicamente disponibile - astăzi :

1. Inhibitori nucleici ai transcriptazei inverse (NRTI), cum ar fi abacavir (ABC), didanozina (ddI), emtricitabina (FTC), lamivudina (3TC), estavudina (d4T), tenofovir (TDF) și zidovudina (AZT)
2. Inhibitorii nu sunt analogi cu transcripția inversă (NNRTI), cum ar fi efavirenzul (EFV) și nevirapina (NVP)
3. IP , cum ar fi amprenavir (APV), darunavir (DRV), indinavir (IDV), lopinavir/ritonavir (LPV/r), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV) și saquinavir (SQV) și tipranavir (TPV)
4. Inhibitorul de fuziune enfurvitida

Există două clase suplimentare de medicamente în stadii avansate de dezvoltare: inhibitori ai receptorilor CCR5 (maraviroc este un candidat promițător) și inhibitori ai integrazei (MK-0518).

Suprimarea optimă a replicării virale necesită un regim terapeutic la care doar HIV cu mutații multiple să poată deveni rezistent. În prezent , niciun medicament singular (cu posibila excepție a inhibitorilor de protează cu potență de două ori mai mare decât ritonavirul) nu îndeplinește această cerință. Este necesară terapia combinată cu cel puțin trei medicamente: unul sau doi inhibitori de normă întreagă (NRTI) cu unul sau doi inhibitori de protează (IP) sau cu un NNRTI. Alegerea medicamentelor este determinată de mai mulți factori, inclusiv interacțiunile medicamentoase, intervalele de dozare (adică necesitatea de a se adapta activității ocupaționale), opțiunile terapeutice viitoare sau o posibilă sarcină.

În prezent , nu există criterii clare disponibile pentru a ajuta la alegerea între IP și NNRTI pentru tratamentul inițial . Există mai multă experiență cu terapia cu IP . Tabelul 17.7 descrie câteva avantaje și dezavantaje ale acestor două clase de medicamente.

Următoarele opțiuni de tratament nu sunt recomandate :

- Terapie cu doar unul sau două medicamente.
- Combinații de zidovudină plus d4T (antagonism) sau TDF plus ddI (ajustarea dozei este necesară din cauza creșterii ariei de sub curbă pentru ddI), d4T plus ddI (suprapunere de toxicitate) , ABC plus TDF (apariția rapidă a mutanților cu mutația de rezistență K65R) .
- Utilizarea inhibitorilor de protează fără administrare concomitentă de ritonavir (niveluri insuficiente de medicament) . Atazanavirul este o excepție de la această regulă și poate fi utilizat fără ritonavir la o doză de 400 mg/zi.

Monitorizarea tratamentului

TOLERANȚĂ ȘI EFECTE SECUNDARE

Tabelul 17.6. Medicamente anti-HIV disponibile în 2007

Denumire generică (abreviere)	Doza uzuală în absența insuficienței renale	Clasă
Abacavir (ABC)	300 mg de două ori pe zi sau 600 mg pe zi	NRTI
Didanozină (ddl)	300 până la 400 mg pe zi*	NRTI
Emtricitabină (FTC)	200 mg pe zi	NRTI
Lamivudină (3-TC)	150 mg de două ori pe zi sau 300 mg pe zi	NRTI
Stavudină (d4T)	30 mg de două ori pe zi**	NRTI
Tenofovir (TFV)	245 mg pe zi	NRTI
Zidovudină (AZT)	250 mg de 2 ori pe zi	NRTI
AZT + 3-TC	1 comprimat de 2 ori pe zi	NRTI
AZT + 3-TC + ABC	1 comprimat de 2 ori pe zi	NRTI
ABC + 3-TC	1 comprimat pe zi	NRTI
TDF + FTC	1 comprimat pe zi	NRTI
TDF + FTC + EFV	1 comprimat pe zi	NRTI
Efavirenz (EFV)	600 mg zilnic	NNRTI
Nevirapină (NVP)	200 mg de 2 ori pe zi	NNRTI
Etravirină (ETV)	400 mg de 2 ori pe zi	NNRTI
Atazanavir (ATZ)	300 mg pe zi,*** sau 400 mg pe zi	PI
Darunavir (DRV)	600 mg de două ori pe zi*** sau 800 mg pe	PI
Fosamprenavir (FPV)	700 mg de două ori pe zi*** sau 1400 mg pe	PI
Indinavir (IDV)	800 mg de două ori pe zi***	PI
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	400/100 mg de două ori pe zi***	PI
Nelfinavir (NFV)	1250 mg de două ori pe zi	PI
Ritonavir (RTV)	100 mg****	PI
Gel dur cu saquinavir (SQVh)	1000 mg de două ori pe zi***	PI
Maraviroc (MVC)	300 mg de două ori pe zi	Inhibitor CCR5
Raltegravir (RTG)	400 mg de două ori pe zi	Inhibitor de integrază
Enfuvirtida (T-20)	90 mg de două ori pe zi	Inhibitor de fuziune

NRTI = inhibitori nucleozidici ai transcriptazei inverse; INNRT = inhibitori neanalogi ai transcriptazei inverse; IP = inhibitori de protează .

250 până la 300 mg zilnic dacă greutatea este <60 kg; ajustați doza în caz de insuficiență renală .

30 mg de două ori pe zi dacă greutatea este <60 kg; ajustați doza în caz de insuficiență renală .

***la administrare concomitentă cu 100 mg de RTV.

****100 mg atunci când este utilizat pentru a amplifica concentrația sanguină a altor inhibitori de protează.

tico, acidosis láctica, lipoatrofia y polineuropatía. Los inhibidores de la proteasa pueden producir náuseas, vómito y diarrea; elevan el colesterol y triglicéridos en sangre; inducen resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa, y contribuyen, junto con los NRTI a la redistribución de tejido graso (atrofia en la cara y las extremidades, contrastando con la acumulación en grasa en senos y abdomen). El tratamiento de la dislipidemia con estatinas es problemático debido a la posibilidad de interacciones entre medicamentos.

Todos los medicamentos producen varios efectos secundarios específicos; el cuadro 17.8 presenta una sinopsis. En el cuadro, las sombras grises significan que se ha reportado el efecto secundario correspondiente en 5% o más de los pacientes; las sombras negras designan un efecto secundario

Tabelul 17.7. IP comparativ cu NNRTI în tratamentul inițial, în combinație cu NRTI

	Avantaje	Dezavantaje
Inhibitori de protează	• eficacitate clinică bine documentată • selecție relativ lentă a rezistenței atunci când tratamentul este suboptimal • doar rezistență încrucișată parțială; posibilă eficacitate a unui al doilea PI în caz de defecțiune	• Încărcare mare de tablete, nicio combinație de tablete disponibilă • Efecte secundare gastrointestinale • colesterol și trigliceride crescute în sânge • intoleranță la glucoză • lipodistrofie • Osteopenie?
Non-nucleozide	• Doar câteva pastile sunt înghițite • conformitate îmbunătățită • poate mai puțină lipodistrofie	• dezvoltarea rapidă a rezistenței atunci când tratamentul este suboptimal • rezistență încrucișată între INNRT-urile utilizate în prezent • Reacții adverse cutanate, inclusiv cazuri rare de sindrom Stevens-Johnson

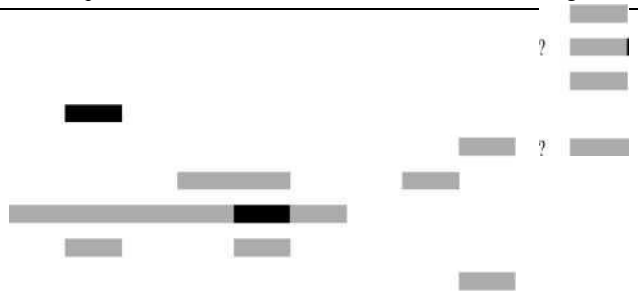
Tabelul 17.8. Reacții adverse frecvente ale medicamentelor anti-HIV

	Inhibitori ai transcriptazei inverse								Inhibidores de la proteasa							
	NRTI						NNRTI									
Síntomas clínicos	ABC	AZT	DdC	ddI	d4T	3TC	EFV	NVP	APV	DRV**	IDV	LPV	NFV	RTV	SQV	TPV*
Durere abdominală																
Modificări ale gustului																
Sângerare																
Simptome ale SNC																
Diaree																
Erupție cutanată cauzată de medicamente, acumulare de grăsime, pierdere de grăsime																
Oboseală																
Febră																
Dureri de cap																
Sindromul de hipersensibilitate																
Mialgie																
Greață																
Pancreatită																
Parestezie																
Polineuropatie																
Tulburări de somn																
Stomatită																
Vertij																
Vomă																

(Continuare)

Tabelul 17.8. Reacții adverse frecvente ale medicamentelor anti-HIV *(Continuare)*

	Inhibitori ai transcriptazei inverse		
	INNRTI	Inhibitori de protează	
Simptome clinice			
Teste de laborator			
Amilază f			
Bilirubină f Colesterol f Creatinină f Citopenii Glucoză f GOT/GPT f Lactat f Macrocitoză Trigliceride			



Legende: negru = principalul efect secundar , gri = efect secundar la > 5% dintre pacienți .

Tipranavirul scade dramatic concentrațiile plasmatice ale multor alte medicamente , inclusiv ale altor inhibitori de protează.

La momentul scrierii acestui articol, darunavir era pe piață de mai puțin de 6 luni . Pot apărea și alte reacții adverse mai puțin frecvente .

componentă principală a medicamentului înrudit. Deoarece medicamentele sunt adesea testate în combinație, atribuirea unui anumit efect secundar unui anumit medicament este adesea incertă; acest lucru este valabil mai ales în ceea ce privește diversele aspecte ale sindromului de lipodistrofie . - Lipoatrofia și acidoza lactică sunt mai puternic asociate cu d4T decât cu orice alt NRTI, iar acumularea poate fi foarte frecventă în cazul asocierii de saquinavir și ritonavir.

Aceste potențiale reacții adverse necesită vizite regulate ale pacienților . Un program obișnuit prevede o consultație telefonică după trei zile și vizite după o zi.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește monitorizarea toxicității medicamentelor

1. O vizită de urmărire trebuie programată la 1, 2 și 4 săptămâni după începerea tratamentului.
2. Dacă totul merge bine, intervalul dintre vizite poate fi prelungit la fiecare 2-3 luni.
3. Testele de monitorizare a toxicității ar trebui să includă o hemoleucogramă completă, enzime hepatice, lactat , colesterol și trigliceride din sânge.

2 până la 4 săptămâni după începerea tratamentului; dacă totul merge bine, intervalul dintre vizite poate fi extins la fiecare 2 până la 6 luni. Pentru a monitoriza toxicitatea , sunt utile o hemoleucogramă completă, enzime hepatice , lactat , colesterol și trigliceride .

INTERACȚIUNI MEDICAMENTOASE

Inhibitorii de protează și NNRTI sunt metabolizați preferențial de citocromul P3A. Prin urmare , potențialul de interacțiuni medicamentoase este mare. Medicamente precum naproxenul sau sunătoarea *pot reduce* concentrațiile de IP și NNRTI prin inducerea citocromului P3A. Alte medicamente se pot acumula deoarece acestea concurează cu NNRTI și IP pentru citocromul P3A. Exemplele includ alcaloizii din ergot (au fost raportate cazuri șocante de - ergotism cu amputație) și multe benzodiazepine. Este rar să treacă o săptămână fără ca noi interacțiuni să fie raportate ; se recomandă consultarea resurselor online pentru informații actualizate . Printre cele mai bune site-uri disponibile se numără cele produse de *Grupul de Farmacologie HIV din Liverpool* al Universității din Liverpool (www.hiv.gov/ls ... druginteractions.org) și revista electronică Medscape (http://medscape.com/hiv).

Ritonavirul merită o atenție specială. Este cel mai puternic inhibitor al citocromului P3A cunoscut în terapia medicală . Capacitatea sa de a inhiba metabolismul... fi implementați și alți IP : din ce în ce mai mult , medicamente precum indinavir , lopinavir , saquinavir, ripranavir, darunavir și amprenavir sunt combinate cu doze mici de ritonavir (100 mg de două ori pe zi) pentru a

REZULTATELE **TRATAMENTULUI TREBUIE SĂ ÎNDEPLINĂ** AȘTEPTĂRILE

Încărcătura virală ar trebui să scadă la 400 sau mai puține copii pe milimetru cub după 12 săptămâni și la 50 sau mai puține copii după 24 de săptămâni.

UTILITATEA RITONAVIRULUI

Ritonavirul este cel mai puternic inhibitor al citocromului P3A ***cunoscut*** *în terapia medicală. Acesta poate fi utilizat pentru a amplifica nivelurile plasmatice ale altor inhibitori de protează.*

CONFORMITATE

Pacienții ar trebui să dobândească o înțelegere adecvată a patogenezei HIV , a obiectivelor tratamentului HIV și a farmacocineticii. Aceștia ar trebui să fie capabili să recunoască și să gestioneze cele mai frecvente efecte secundare .

Instrumentele pentru îmbunătățirea aderenței sunt numeroase , deși puține au fost testate riguros . Cutiile de medicamente sunt populare; acestea conțin toate medicamentele care trebuie luate timp de o săptămână în compartimente separate . Se recomandă stabilirea unui program scris detaliat , care să arate cum și când trebuie luate medicamentele prescrise în raport cu mesele și băuturile. Alte proceduri , mai elaborate și mai costisitoare , includ utilizarea cutiilor electronice de medicamente, care includ un dispozitiv care înregistrează ora la care este deschis fiecare flacon; informațiile pot fi descărcate pe un computer și discutate cu pacientul. Terapia sub supraveghere directă devine o posibilitate cu scheme de tratament o dată pe zi ; această abordare poate fi deosebit de potrivită atunci când este combinată cu tratament de întreținere cu metadonă .

Supresia virală , măsurată prin scăderea încărcăturii virale , creșterea numărului de CD4 și eficacitatea clinică sunt strâns corelate. Peste 50 de copii pe milimetru cub, nadirul încărcăturii virale obținut prin tratament prezice durata supresiei virale. Durata supresiei virale optime depinde de încărcătura virală inițială și de sensibilitatea testelor de măsurare a încărcăturii virale. Terapia combinată ar trebui să producă o scădere rapidă a încărcăturii virale, care ar trebui să scadă la mai puțin de 400 de copii pe milimetru cub după 12 săptămâni și la mai puțin de 50 de copii pe milimetru cub după 24 de săptămâni. Măsurătorile încărcăturii virale și ale numărului de CD4 sunt recomandate la fiecare 3 luni.

TESTE DE REZISTENȚĂ

Tratamentul suboptimal, aderența slabă, biodisponibilitatea insuficientă sau interacțiunile medicamentoase pot duce la perioade prelungite de concentrații scăzute de medicament în sânge și țesuturi , cu replicare virală continuă și selecție de mutanți rezistenți. Prezența genotipurilor și fenotipurilor de rezistență poate fi detectată folosind metode disponibile comercial . Studiile arată că aceste teste sunt utile în primul rând pentru excluderea medicamentelor la care virusul este rezistent ; acestea sunt mai puțin utile pentru identificarea - medicamentelor la care virusul este sensibil. Testarea de rezistență este recomandată la pacienții care nu primesc încă tratament, dar care este probabil să fi fost infectați după 1997, deoarece aceștia pot prezenta în principal variante HIV rezistente . Testarea de rezistență este, de asemenea, recomandată după eșecul tratamentului precoce .

MĂSURAREA CONCENTRAȚIILOR A MEDICAMENTULUI DIN PLASMĂ

În studiile prospective, concentrațiile de IP se corelează bine cu gradul și durata supresiei virale. Cu toate acestea, utilitatea acestor măsuri în practica clinică nu a fost stabilită . Acestea nu sunt recomandate în cazurile de toxicitate neașteptată , suspiciuni de probleme de complianță care nu pot fi investigate altfel sau atunci când medicamentele multiple pot produce interacțiuni farmacocinetice nefavorabile .

PUNCTE CHEIE

testele de rezistență

1. Testele de rezistență sunt utile în principal pentru excluderea medicamentelor care nu sunt eficiente.
2. Testarea rezistenței trebuie solicitată înainte de începerea tratamentului la pacienții care este probabil să fi fost infectați în 1997 sau ulterior.

Modificarea și simplificarea tratamentului

Odată ce un regim medicamentos complex a suprimat viremia, pacienții și medicii atât ar dori să simplifice tratamentul. Atunci când un IP este înlocuit cu un NNRTI, supresia virală persistă timp de cel puțin 2 ani. Este posibilă înlocuirea combinației IP + 2NRTI cu cei trei NRTI ABC/AZT/3TC, cu excepția cazului în care pacienții nu au mai primit antiretrovirale înainte de a începe terapia triplă . Întreruperile planificate ale tratamentului au fost evaluate în studii clinice; cel mai mare dintre acestea (studiul SMART) a arătat o creștere de 1,6% pe an a incidenței SIDA și a decesului în rândul celor care au

întrerupt tratamentul , comparativ cu cei care au continuat terapia. Aceste evenimente SIDA/deces au fost mai frecvente la cei cu un număr mai mic de CD4. La întreruperea - tratamentului, ar fi prudent să se limiteze durata întreruperilor la mai puțin de patru luni și să se reia tratamentul înainte ca numărul de CD4 să scadă sub 350 pe milimetru cub .

Proceduri în caz de defecțiune

Tratamentul trebuie adesea schimbat din cauza intoleranței, a interacțiunilor medicamentoase sau a efectelor secundare . Dacă viremia este sub 50 de copii pe milimetru cub , trebuie înlocuit un singur medicament agresiv . În cazurile de lipodistrofie , înlocuirea stavudinei , ddI sau AZT cu tenofovir sau abacavir poate fi utilă; cu toate acestea , este nevoie de răbdare, deoarece creșterea grăsimii la nivelul membrelor durează de obicei mai mult de 6 luni. Este necesar un tratament diferit în cazurile de eșec virologic; adică atunci când viremia nu scade la mai puțin de 50 de copii pe milimetru cub după 6 luni (9 luni dacă viremia inițială a depășit 1 milion de copii pe milimetru cub).[65] [66] [67]sau depășește 200 de copii. În această situație, trebuie aleasă o nouă combinație , care să conțină (dacă este posibil) un medicament dintr-o clasă care nu a fost utilizată. De asemenea , trebuie înlocuit cel puțin un medicament suplimentar cu unul la care pacientul este puțin probabil să prezinte rezistență, având în vedere istoricul său personal de medicație și testele de rezistență .

PUNCTE CHEIE

Despre regimurile care eșuează

Totuși , trecerea la o nouă terapie nu este automată, în special la pacienții care au prezentat un eșec prelungit al tratamentului cu mai multe medicamente . Acești pacienți mențin adesea un număr relativ ridicat de celule CD4 și, prin urmare, sunt protejați împotriva complicațiilor clinice. Pe de altă parte, schemele terapeutice cu gene de tip sălbatic pot fi ineficiente sau toxice, iar administrarea de zile fără medicație poate determina scăderea numărului de celule CD4 . Prin urmare, cea mai bună opțiune este adesea menținerea unui regim terapeutic care eșuează din punct de vedere virologic .

Inițierea și întreruperea profilaxiei pentru infecțiile oportuniste

Terapia antiretrovirală eficientă (cu condiția să fie inițiată devreme) previne deficiența imună și elimină necesitatea profilaxiei pentru infecțiile oportuniste . Chiar dacă este inițiată târziu , HAART este urmată de reconstituirea imună. Profilaxia pentru infecțiile oportuniste poate fi întreruptă după ce numărul de celule CD4 ale pacientului a crescut peste un anumit nivel timp de cel puțin 3 luni. Acest nivel este de 100/ μg /m³ pentru a opri profilaxia pentru CMV sau micobacterii nontuberculoase și de 200/μg/ m² pentru alte infecții pentru a opri profilaxia pentru PJP și encefalita *cu T* sau *xoplasma* .

CONCLUZII ȘI AȘTEPTĂRI

Terapia antiretrovirală a schimbat profund prognosticul infecției cu HIV , dar un astfel de tratament este complex. Șansele de succes sunt mai mari la cei care nu au fost tratați anterior; prin urmare, trebuie depuse toate eforturile pentru a optimiza prima cură de tratament. Trebuie consultat un - specialist la începerea sau schimbarea terapiei antiretrovirale. Respectarea tratamentului rămâne esențială pentru succesul tratamentului ; toate medicamentele trebuie administrate conform prescripției. La pacienții asimptomatici cu număr de CD4 peste 350/μL este mai bine să se abțină decât să se riște eșecul tratamentului din cauza unui tratament insuficient . Încercarea de a convinge pacienții care refuză medicația este inutilă ; refuzul lor la HAART trebuie respectat.

Tratamentele continuă să evolueze. În 2006, a devenit disponibilă pilula combinată de efavir, FTC și tenofovir . Vor urma medicamente care vizează noi boli. În termen de cinci ani, utilizarea adecvată a întreruperii strategice a tratamentului și a stimulării imune ar putea permite unor pacienți altfel sănătoși să supraviețuiască fără medicație.

RESPECTAȚI DECIZIA PACIENTULUI

Nu are rost să încercăm să convingem pacienții care refuză să accepte medicația; refuzul lor de a lua HAART trebuie respectat.

■ BOLI OPORTUNISTE

CAZUL 17.1

Un bărbat de culoare în vârstă de 28 de ani a fost internat în spital cu insuficiență respiratorie progresivă, însoțită de tuse seacă și cu antecedente de 3 săptămâni. Cu două săptămâni înainte, medicul său local îl consultase pentru aceleași afecțiuni și i-a prescris antibiotice orale la acea vreme. Nu a observat nicio ameliorare a simptomelor.

Istoricul epidemiologic a relevat că pacientul raportase episoade multiple de sex ***homosexual neprotejat*** *cu trei ani înainte, dar se abținuse timp de mai multe luni în ultima vreme. Pacientul*

65 Trebuie aleasă o nouă combinație, care să conțină (dacă este posibil) un medicament dintr-o clasă care nu a fost utilizată.
66 Cel puțin, un medicament suplimentar ar trebui înlocuit cu un altul la care pacientul este puțin probabil să prezinte rezistență.
67 În absența altor opțiuni, trebuie menținut un regim terapeutic care eșuează din punct de vedere virologic . Acest regim menține frecvent numărul de celule CD4.

a negat consumul de droguri intravenoase și a declarat că nu fumase niciodată țigări. Era anxios și prezenta detresă respiratorie.

La examenul fizic, temperatura pacientului a fost de 38,2°C, pulsul de 120 bătăi pe minut, tensiunea arterială de 110/60 mmHg și frecvența respiratorie de 34 respirații pe minut. Nu a existat limfadenopatie evidentă, dar s-au observat plăci compatibile cu candidoza orofaringiană. Sunetele respiratorii au fost clare, fără crepitații sau respirații șuierătoare. S-a observat un suflu sistolic de ejecție de gradul II/VI, dar nu s-au auzit frecări sau galopuri. La examenul abdominal nu a existat organomegalie evidentă, iar organele genitale erau în limite normale. Pielea era curată și nu s-a observat edeme la nivelul extremităților.

Analizele de laborator au relevat gaze sanguine arteriale cu un pH de 7,44, o PaCO2 de 32 mmHg, o PaO2 de 62 mmHg și o HCO3 de 20 mEq/L în aerul camerei. Radiografiile toracice au arătat infiltrate.
leziuni bilaterale, interstițiale, difuze și bumbace, formând un model în fluture. Spălarea bronșică cu colorație Giemsa a evidențiat P. jiroveci *(Figura 17.2).*

S-a inițiat administrarea intravenoasă de metilprednisolon și trimetoprim-sulfametoxazol. Insuficiența respiratorie s-a ameliorat treptat în următoarele 3 zile și a fost externată cu tratament cu trimetoprim-sulfametoxazol. Un test de anticorpi HIV a fost pozitiv, confirmat ulterior printr-un test imunoblot.

Cazul 17.1 reprezintă un exemplu tipic de episod simptomatic primar de SIDA. Infecțiile oportuniste reprezintă, în general, reactivarea unei infecții latente sau dobândirea unei noi infecții , frecvent cauzate de microorganisme cu virulență intrinsecă scăzută . Toxoplasma *gondii* , CMV , virusurile din grupul herpesului, PCP, papovavirusul JC (agentul *leucemiei* multifocale progresive) și Mycoplasma *lupus luteum sunt adesea* dobândite în anii precedenți, dar *rămân* latente atâta timp cât răspunsul imun este intact. Odată ce deficiența imună este profundă , aceste microorganisme pot începe să prolifereze. Unii dintre acești agenți pot fi izolați cu mult înainte de apariția semnelor clinice. Cu toate acestea , simptomele și leziunile organelor se dezvoltă progresiv (de exemplu , stomatită și esofagită simptomatice cauzate de *Candida albicans).*

În stadiile avansate ale imunosupresiei , agenții care de obicei nu sunt patogeni pot avea consecințe devastatoare. Exemplele includ distrugerea retinei de către CMV sau cașexia cauzată de * *M . avium** , prezentă în sângele a 25% dintre pacienții cu număr de CD4 sub 10/gm³ . Pot apărea simultan infecții multiple , complicând foarte mult diagnosticul și tratamentul.

Chiar și înainte de HAART , prevenirea infecțiilor oportuniste cu antibiotice sau antiretrovirale a prelungit supraviețuirea și a îmbunătățit calitatea vieții . Din 1996, HAART a făcut o diferență enormă . Stadiile avansate de SIDA , cu diaree cronică, cașexie și manifestări ale sistemului nervos central (SNC) și pulmonare , au devenit rare în Statele Unite și Europa de Vest.

PRIMARĂ ȘI SECUNDARĂ

Profilaxia primară previne prima apariție a unei boli; profilaxia secundară previne recăderile după primul episod. În SIDA, multe infecții oportuniste pot fi prevenite. Pacienții care ar trebui să primească profilaxie sunt identificați prin numărul de limfocite CD4 și prin teste serologice cu dovezi ale expunerii anterioare la un agent infecțios. De exemplu ,

Prezența imunoglobulinei G (IgG) împotriva / *sau xopiasmei gondii* la un pacient al cărui număr de CD4 este sub 100/gm³ . identifică un risc crescut de toxoplasmoză cerebrală.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește profilaxia

1. Infecțiile latente se reactivează adesea pe măsură ce imunitatea mediată celular scade.
2. Folosiți teste serologice și cutanate pentru a detecta infecțiile latente în evaluarea inițială.
3. Profilaxia este recomandată în cazul unui număr de CD4 sub 200/ gm³ .
4. După tratamentul infecțiilor active, profilaxia secundară este de obicei necesară pentru a preveni recidiva.
5. Profilaxia poate fi întreruptă după instituirea terapiei antiretrovirale extrem de active, când numărul de CD4 este peste 200/ gm³ într-un mod durabil.

Cuadro 17.9. Profilaxis de las infecciones oportunistas

Enfermedad	Indicaciones	Medicamentos y dosis	Comentarios
Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (PCP)	Profilaxis primaria si el conteo de CD4 está por debajo de 200/pm³ o después de un episodio de PCP	Trimetoprim-sulfametoxazol 1 tableta de doble potencia 3 veces por semana o 1 tableta de potencia simple c/24 h Aerosoles de pentamidina 300 mg una vez al mes Dapsona 50 mg c/24 h, más pirimetamina 50 mg c/24 h	Más efectivo; también protege contra la toxoplasmosis cerebral No protege contra la toxoplasmosis cerebral Añádase ácido folínico 15 mg dos veces a la semana
Toxoplasmosis cerebral	Profilaxis primaria si el conteo de CD4 está por debajo de 100/pm³ Profilaxis secundaria	Trimetoprim-sulfametoxazol 1 tableta de doble fuerza 3 veces por semana o 1 tableta de fuerza simple c/24 h Sulfadiazina 2 g c/24 h o clindamicina 600 mg c/8 h, más pirimetamina 25 mg c/24 h	También protege contra la neumocistosis
Mycobacterium (que no sea tuberculosis)	Profilaxis primaria si el conteo de CD4 está por debajo de 50/pm³	Azitromicina 1200 mg a la semana o rifabutina 300 mg c/24 h	La rifabutina tiene muchas interacciones con medicamentos, en particular con los inhibidores de la proteasa
Tuberculosis	Profilaxis primaria si la induración de la piel excede los 5 mm con una prueba de 5-U tuberculina	Isoniazida 5 mg/kg c/24h (máximo 300 mg c/24 h) por 6 meses con vitamina B_6 40 mg PO c/24 h	La reacción en piel es difícil de interpretar con deficiencia inmune moderada a avanzada
Criptococosis	Profilaxis primaria si el conteo de CD4 está por debajo de 50/pm³ Profilaxis secundaria después de un episodio de criptococosis	Fluconazol 400 mg a la semana o 200 mg 3 veces por semana Fluconazol 200 mg c/24 h	Sólo en regiones con una incidencia alta
Retinitis por citomegalovirus	Profilaxis primaria si el conteo de CD4 está por debajo de 50/pm³ Profilaxis secundaria después de un episodio de retinitis	Valganciclovir 450 mg PO c/24 h	

Măsurările regulate ale numărului de celule CD4 , combinate cu testarea serologică la evaluarea inițială, sunt necesare pentru inițierea la timp a profilaxiei .

Infecțiile oportuniste tind să reapară. Prin urmare, până când deficiența imună subiacentă nu este corectată, este necesară prevenția secundară. Desigur, terapia preventivă prezintă riscuri și efecte secundare, cum ar fi alergii, interacțiuni medicamentoase și dezvoltarea rezistenței , dar raportul risc - beneficiu s - a dovedit favorabil , în special pentru prevenirea PCP și a toxoplasmozei cerebrale cu trimetoprim - sulfametoxazol . În plus, odată ce terapia antiretrovirală este eficientă și numărul de CD4 al pacientului a fost crescut susținut peste 200/μL · aceste măsuri preventive pot fi întrerupte . Tabelul 17.9 rezumă schemele preventive comune .

INFECȚII PLUMĂRALE

Diagnosticul diferențial al bolilor pulmonare la pacienții infectați cu HIV depinde de istoricul epidemiologic al pacientului (prezența abuzului de droguri intravenoase, episoade anterioare de pneumonie bacteriană, expunerea la tuberculoză, numărul de limfocite CD4 și utilizarea terapiei preventive (vezi Tabelul 17.9)).

În primii ani ai epidemiei de SIDA , PCP a fost prima infecție oportunistă într-o treime din cazuri. Infecția rămâne frecventă, dar incidența sa a crescut semnificativ din cauza utilizării trimetoprim -sulfametoxazol și HAART. Pneumonia bacteriană , în special cea cauzată de *Streptococcus pneumoniae* , este de 10 până la 100 de ori mai frecventă la pacienții HIV- pozitivi decât la pacienții HIV- negativi. Tuberculoza poate apărea în orice stadiu al imunodeficienței, dar este deosebit de frecventă la pacienții care au crescut în țări în curs de dezvoltare .

În cazul infiltratului lobar la un pacient cu un număr de CD4 peste 200 /pm ·diagnosticul prezumtiv este pneumonie bacteriană. Tratamentul empiric trebuie să înceapă cu amoxicilină-clavulanat, o cefalosporină sau una dintre chinolonele cu activitate împotriva bacteriilor Gram-pozitive. Dacă imunodeficiența este mai profundă (număr de CD4 sub ^{200}/pm), PCP este mai probabilă, cu excepția cazului în care pacientul a luat în mod constant profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol . Modelul radiografiei toracice este util în restrângerea posibilităților de diagnostic (vezi Tabelul 17.10). Cu toate acestea , la toți pacienții, indiferent de gradul lor de imunosupresie , un diagnostic definitiv necesită de obicei lavaj bronhoalveolar .

Pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci*

DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT

Așa cum este ilustrat în cazul 17.1, PCP este o boală subacută. Cu puține excepții, apariția sa este limitată la pacienții imunocompromiși cu un număr de CD4 sub 200/µL · Simptomele își au originea în tractul respirator (tuse seacă , dispnee) și sunt însoțite de febră (întotdeauna prezentă), pierdere în greutate și oboseală . Un simptom proeminent este dispneea la efort. Inițial, pacienții prezintă detresă respiratorie în timpul efortului , dar nu se plâng de aceasta .

a ei în repaus. Acumularea de lichid alveolar cauzată de infecția cu Pneumocystis interferează cu schimbul de oxigen , iar pacienții depășesc rapid capacitatea plămânilor de a furniza oxigen arterial .

Auscultația pulmonară este de obicei normală. Radiografiile toracice , care pot fi normale, arată de obicei un infiltrat reticulonodular bilateral care poate fi asimetric (vezi Tabelul 17.11 și Figura 17.2). Infiltratele formează de obicei un model în fluture , asemănător edemului pulmonar asociat cu insuficiența cardiacă congestivă stângă. Ocazional, o radiografie toracică standard arată leziuni chistice sau un pneumo-

Cuadro 17.10. Enfermedades pulmonares vinculadas con el VIH

Diagnóstico	signos y síntomas	Resultados de laboratorio	Radiología	Tratamiento inicial
Neumonía bacteriana *(Streptococcus pneumoniae)*	Aparición rápida de fiebre, disnea, tos y producción de esputo	Leucocitis con neutrofilia; los cultivos de sangre con frecuencia son positivos	Infiltrado lobular o difuso	Amoxicilina-clavulanato o una cefalosporina
Neumonía por *Pneumocystis jiroveci*	Fiebre, disnea, tos por varias semanas; la auscultación suele ser normal	Hipoxemia, lactato deshidrogenasa elevada; diagnóstico a través de un lavado broncoalveolar	Infiltrado intersticial reticulonodular difuso	Trimetoprim-sulfametoxazol
Tuberculosis	Pérdida de peso, fiebre, tos, sudores nocturnos, linfadenopatía	Mancha de esputo positiva por medio de una tinción de Ziehl; cultivos de esputo y sangre positivos; histopatología típica de quistes linfáticos	Adenopatía mediastinal; infiltrado pulmonar variable; lesiones cavitarias en el lóbulo superior son poco comunes	Isoniazida, más rifampicina, más pirazinamida, más etambutol
Sarcoma de Kaposi	Por lo general se relaciona con lesiones en la piel o las mucosas	Se observan lesiones típicas en la broncoscopia	Infiltrados nodulares con locación perihiliar	Tratamiento para el VIH; rara vez requiere radioterapia o quimioterapia
Neumonía intersticial linfoide	Fiebre y disnea transitorias	No hay hallazgos específicos	Infiltrados reticulonodulares	Posiblemente esteroides; diagnóstico por exclusión

Tabelul 17.11. Rezultatele radiografiei toracice și cauzele posibile

Radiografie toracică 1	Cauză
Normal	Bronșită Pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci* (PCP)
Infiltrate lobulare sau alte infiltrate focale	Pneumonie bacteriană, inclusiv tuberculoză (TB) cauzată de *Rhodococcus equi* PCP Criptococoză
Infiltrate interstițiale difuze	PCP Tuberculoză Pneumonie bacteriană Pneumonie atipică Pneumonia limfocitară interstițială
Revărsat pleural	Pneumonie bacteriană Tuberculoză PCP cauzată de sarcomul Kaposi este rară
Limfadenopatie mediastin	Tuberculoză Micobacterii atipice Limfom Sarcomul lui Kaposi
Carii	Abces pulmonar *Mycobacterium kansasii* *Rhodococcus equi* TB *Stafilococul auriu*
Chisturi sau vezicule PCP	

1 Rețineți că toate tipurile de pneumonie pot fi asociate cu limfadenopatie hilară .

PUNCTE CHEIE

Privind manifestările clinice, diagnosticul și tratamentul pneumoniei *cu Pneumocystis jiroveci*

1. Pneumonia *cu Pneumocystis jiroveci* (PCP) este o boală subacută care se dezvoltă la pacienții infectați cu HIV cu un număr de CD4 sub 200/ $_{\mu m3}$.
2. Principalele simptome sunt febra, dificultăți de respirație la efort, tuse seacă, pierdere în greutate și oboseală.
3. Examenul pulmonar este de obicei normal.
4. Radiografia toracică poate fi normală, dar de obicei prezintă un model interstițial în fluture.
5. Lactat dehidrogenaza este de obicei crescută, iar PaO2 este scăzută.
6. Trimetoprim-sulfametoxazol este medicamentul de elecție pentru tratament.
7. Dacă PaO2 este sub 70 mmHg, se administrează prednison înainte de terapia anti-PCP.

Radiografie toracică . Când profilaxia PCP se administrează prin inhalarea pentamidinei , radiografia toracică ESTE FRECVENT atipică , cu infiltrate asimetrice limitate la apexul pulmonar. Analizele de sânge periferic sunt de obicei nespecifice , dar se CONSTATĂ O creștere a lactat dehidrogenazei (LDH) . LDL (LDn) este crescut la peste 90% dintre pacienții cu pneumonie cu Pneumocystis . Valorile ridicate și o creștere persistentă în ciuda terapiei adecvate sunt asociate cu un prognostic mai slab. Placa de citrat de 67Ga este foarte sensibilă și prezintă o absorbție crescută în zonele infectate ale plămânului. Cu toate acestea, acest test este costisitor,

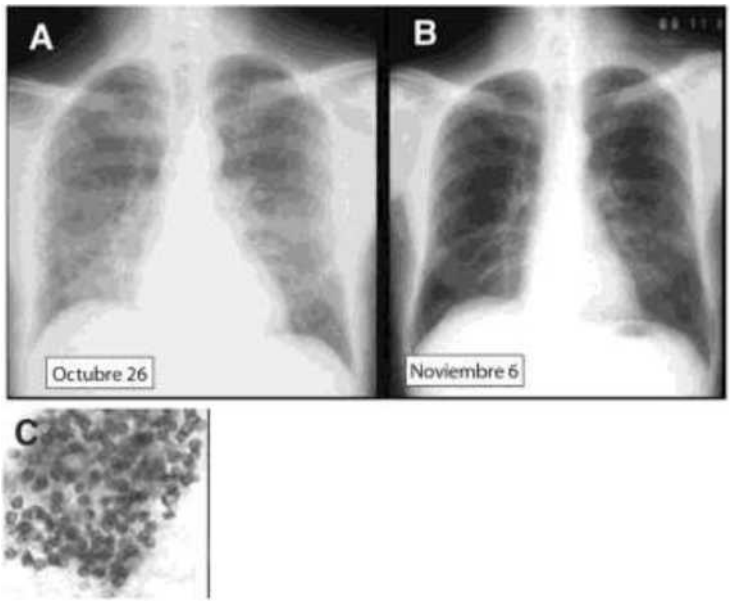


Figura 17.2. Neumonía por *Pneumocystis jiroveci* (de www.aids-images.ch). **A.** La radiografía torácica muestra infiltrados simétricos de los lóbulos inferiores similares en apariencia al edema pulmonar. **B.** La radiografía torácica repetida después de 11 días de tratamiento. **C.** Muestra de un lavado broncoalveolar con tinción de azul tolueno, que muestra múltiples microorganismos.

consumator de timp (de obicei, durează 2 zile pentru a fi efectuat) și nespecific. Scintigrafia cu galiu este cea mai utilă la pacienții suspectați de PCP cu o radiografie toracică normală .

PCP se diagnostichează utilizând coloranții speciale pe lichidul de lavaj bronhoalveolar sau pe spută indusă de o inhalare de NaCl 3% timp de 30 de minute . Dacă suspiciunea clinică de PCP este mare, se recomandă începerea tratamentului înainte de confirmarea diagnostică , deoarece PCP poate fi încă prezentă în lichidul de lavaj timp de 1 până la 3 zile după aceea. În cazuri rare, poate fi necesară o biopsie transbronșică pentru diagnostic (în special dacă s-au utilizat inhalații cu pentamidină).

Modalitatea de tratament depinde de severitatea stopului cardiac. Pacienții cu insuficiență respiratorie severă , cu o PaO2 mai mică de 70 mm Hg, în special dacă este însoțită de greață sau vărsături, sunt de obicei internați în spital și tratați intravenos. Dacă semnele de boală severă sunt absente și dacă pacientul nu prezintă greață, este posibil tratamentul ambulatoriu. Medicamentul de elecție este trimetoprim - sulfametoxazol în doze mari , două comprimate cu concentrație dublă (1600 mg sulfametoxazol și 320 mg trimetoprim la fiecare 8 ore timp de 21 de zile), după profilaxie secundară cu 400 mg sulfametoxazol și 80 mg trimetoprim zilnic, până când numărul de celule CD4 ale pacientului [68]depășește în mod susținut 200/ μL .[69,70].

Trimetoprim-sulfametoxazol are mai multe efecte secundare , dintre care erupția cutanată medicamentoasă este cea mai frecventă. Dacă leziunile cutanate sunt extinse (și, în special, dacă este evidentă afectarea mucoasei), dacă leucopenia și trombocitopenia sunt severe sau dacă există toxicitate renală sau

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește profilaxia pneumoniei *cu Pneumocystis jiroveci* , dacă apare afectarea hepatică sau vărsături severe, este necesar un tratament alternativ. În încercarea de a reduce incidența supresiei măduvei osoase, acidul folinic a fost adăugat la schema de tratament ; cu toate acestea, acesta scade eficacitatea tratamentului și nu mai este recomandat.

Există numeroase alternative disponibile la prim-sulfametoxazol trimetoprim , dar eficacitatea lor este în general mai scăzută și multe au și alte efecte secundare. Tabelul 17.12 prezintă un rezumat al alternativelor.

La începutul erei SIDA , pacienții cu *pneumonie cu Pneumocystis* , chiar și atunci când erau tratați corespunzător , prezentau frecvent dispnee crescută și agravarea infiltratelor pulmonare în primele zile. În multe cazuri, această deteriorare inițială a necesitat intubație sau a dus la deces. Detresa respiratorie severă care necesită intubație poate fi prevenită prin administrarea de steroizi (1 mg/kg de prednison zilnic timp de 5 zile, apoi 40 mg zilnic timp de 5 zile, urmată de 20 mg zilnic timp de 11 zile) în cazurile de pneumocistoză severă cu o PaO_2 sub 70 mmHg . Prednisonul trebuie administrat înainte sau simultan cu inițierea terapiei *cu Pneumocystis* .

PREVENIREA

La pacienții HIV-pozitivi cu număr de CD4 sub 200/μL riscul anual de PCP este de aproape 20%. Riscul de recidivă după un prim episod este chiar mai mare : 40% după 6 luni. Profilaxia primară reduce

Tabelul 17.12. Tratamentul pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jiroveci :* trimetoprim-sulfametoxazol și alternative

Agent	Doza	Efecte secundare
Trimetoprim-sulfametoxazol	Două comprimate cu concentrație dublă administrate	Erupții cutanate, greață și vărsături, anemie, leucopenie
Dapsonă plus trimetoprim	100 mg oral la fiecare 24 de ore 5 mg/kg oral la fiecare 8 ore	Erupții cutanate, greață și vărsături; anemie hemolitică la pacienții cu deficit de
Clindamicină plus primachină	600 mg po sau intravenos la fiecare 8 ore 30 mg oral la fiecare 24 de ore	Erupții cutanate, greață și vărsături; anemie hemolitică la pacienții cu deficit de
Atovaquonă	750 mg oral la fiecare 12 ore	Leziuni cutanate, greață, vărsături și

68 La pacienții cu HIV, un număr de CD4 sub 200/ [illegible] La cei care nu urmează profilaxie, incidența anuală a pneumoniei cauzate de *Pneumocystis jiroveci* (PCP) este de 20%.

69 Trimetoprim-sulfametoxazol este medicamentul de elecție: este eficient, ieftin și la fel de activ în prevenirea toxoplasmozei.

70 Câteva alternative mai puțin eficiente:

a) Dapsona nu acoperă toxoplasmoza; trebuie adăugată pirimetamină.
b) Pentamidina este asociată cu tusea și astmul.
c) Atovaquona este scumpă.

Diaree; mai puțin eficientă, dar mai bine tolerată decât sulfonamidele

Riscul de pneumocistă este prezent , dar dacă imunosupresia severă persistă fără HAART, riscul rămâne la 19% după 3 ani de profilaxie cu trimetoprim-sulfametoxazol și la 33% după 3 ani de aerosoli cu pentamidină . Strategiile de profilaxie primară și secundară utilizează aceleași opțiuni de tratament:

- comprimat de trimetoprim-sulfametoxazol cu concentrație dublă de trei ori pe săptămână sau un comprimat unic pe zi. Trimetoprim -sulfametoxazolul are avantajul unei eficacități ridicate, al protecției împotriva toxoplasmozei cerebrale și al costului redus. Cu toate acestea, aproape 50% dintre pacienți dezvoltă semne cutanate de intoleranță. Desensibilizarea permite readministrarea în aproape toate cazurile, dar a fost utilizată în principal în cazurile de tratament în care alternativele sunt în mod evident mai puțin satisfăcătoare. Mecanismele de intoleranță la trimetoprim-sulfametoxazol nu sunt bine înțelese. Dependența de doză este un argument împotriva termenului „alergie". Un altul este observația că până la 60% dintre pacienții care au prezentat intoleranță cutanată nu recidivează la reexpunere.
- Dapsona , 100 mg zilnic, nu protejează împotriva toxoplasmozei cerebrale . Dacă sunt prezenți anticorpi *IgG* împotriva Toxoplasmei , trebuie adăugată pirimetamina la dapsonă. *Dozele* zilnice (50 mg dapsonă plus 50 mg pirimetamina) și săptămânale (200 mg dapsonă plus 75 mg pirimetamina) sunt echivalente.
- Pentamidină administrată prin inhalare (nebulizator) 300 mg la fiecare 4 săptămâni . Unii pacienți, în special fumătorii, nu tolerează pentamidina inhalată din cauza tusei și astmului. Utilizarea preventivă a unui bronhodilatator poate fi utilă.
- 750 mg de atovaquonă împărțită în două doze zilnice. Este bine tolerată, dar scumpă.

Pneumonie bacteriană

Ca o complicație a infecției cu HIV , pneumonia bacteriană produce aceleași semne și simptome ca și pneumonia la pacienții HIV- negativi : debut rapid al febrei, frisoanelor, tusei și dificultăților de respirație. De departe, cauza
Cea mai frecventă cauză este *S. pneumoniae* , dar pacienții pot fi *afectați și* de *Haemophilus influenzae* (în special la fumători), *Staphylococcus aureus* , *Pseudomonas aeruginosa* și *Rhodococcus equi* . Bacteriemia și recăderile sunt frecvente . Tratamentul empiric consta in amoxicilina-clavulanat, sau un PAfolrtMVxrmo dA «legare r\ tArPAro rrAfiArrmiAn' dnraAión.

Tuberculoză

Tuberculoza se prezintă de obicei ca o boală subacută , cu pierdere în greutate , tuse, febră, transpirații nocturne și leziuni pulmonare. Cu toate acestea, dacă imunosupresia este foarte avansată, radiografia toracică poate fi atipică pentru boală . Pot predomina infiltratele interstițiale .

PUNCTE CHEIE

Despre tuberculoza micobacteriană în SIDA

1. Tuberculoza (TB) este de obicei o boală subacută, cu pierdere în greutate, tuse, febră, transpirații nocturne și leziuni pulmonare.
2. În cazul imunosupresiei severe, tuberculoza se poate manifesta ca o boală miliară:
   a) Implicarea interstițială
   b) Meningită
   c) Frotiurile de spută sunt negative pentru bacili acido-rezistenți, dar hemoculturile sunt pozitive.
3. Testarea sensibilității este esențială: tuberculoza multirezistentă la medicamente este asociată cu >50% și tuberculoză extrem de rezistentă la medicamente, cu o mortalitate de 100% în cazul SIDA.
4. Terapie cu patru medicamente: izoniazidă, rifampicină , pirazinamidă și etambutol. Amânați terapia HAART atunci când este posibil.

În cazurile fără leziuni cavitare, tuberculoza SNC devine mai frecventă ; limfadenopatia mediastinală este evidentă la radiografia toracică , iar hemoculturile sunt frecvent pozitive. Diagnosticul se bazează pe colorația acido-rezistență a sputei; cu toate acestea, acest test este frecvent negativ în tuberculoza diseminată (miliară). Mediile lichide sunt recomandate pentru cultură deoarece rezultatele sunt mai rapide: creșterea este de obicei evidentă în 10 până la 14 zile, iar identificarea prezumtivă a *M. și Cobacterium* se poate face prin testarea acidului nucleic .

Testarea de sensibilitate trebuie efectuată întotdeauna , deoarece tuberculoza multirezistentă la medicamente (MDR-TB) reprezintă o amenințare serioasă pentru persoanele HIV-pozitive, cu o rată a mortalității care depășește 50%, iar tuberculoza extensiv rezistentă la medicamente (XDR-TB) este asociată cu o mortalitate de aproape 100% la pacienții HIV -pozitivi . Tratamentul inițial trebuie să includă patru medicamente: 300 mg de izoniazidă orală zilnic (plus vitamina B12), 600 mg de rifampină zilnic, 20 până la 30 mg/kg de pirazinamidă zilnic și 15 mg/kg de etambutol zilnic. Această terapie cvadruplă trebuie continuată în primele două luni , urmată de izoniazidă și rifampină pentru următoarele șapte luni. Pacienții răspund bine la tratamentul -antituberculos standard, dar fără HAART și inversarea imunodeficienței subiacente , riscul de boală persistentă și deces rămâne ridicat ca o consecință a tuturor complicațiilor SIDA . În cazurile de rezistență la izoniazidă sau rifampicină (sau ambele), este recomandabil să se consulte un specialist.

Administrarea concomitentă a HAART și a tratamentului pentru tuberculoză reprezintă o problemă deosebită : pe de o parte , inhibitorii de proteză (PI) și rifampicina modifică

reciproc nivelurile plasmatice ; pe de altă parte , administrarea concomitentă a șapte sau mai multe medicamente poate fi toxică pentru ficat și viscere.

În plus, boala inflamatorie de reconstituire imună indusă de HAART este dificil de distins de reacțiile inflamatorii paradoxale observate uneori la începutul tratamentului antituberculos. Dacă imunosupresia nu este foarte avansată, este adesea mai rezonabil să se amâne HAART cu câteva luni, până când medicamentele antituberculoase își fac efectul.

Mycobacterium kansasii

La pacienții seropozitivi, *M. kansasii* produce o afecțiune ușoară, asemănătoare tuberculozei clasice, cu febră, tuse, pierdere în greutate și infiltrate pulmonare predominant la nivelul apexului. Cavitățile apicale sunt foarte rar observate. Medicamentele antituberculoase clasice, cum ar fi izoniazida, rifampicina și etambutolul, sunt eficiente.

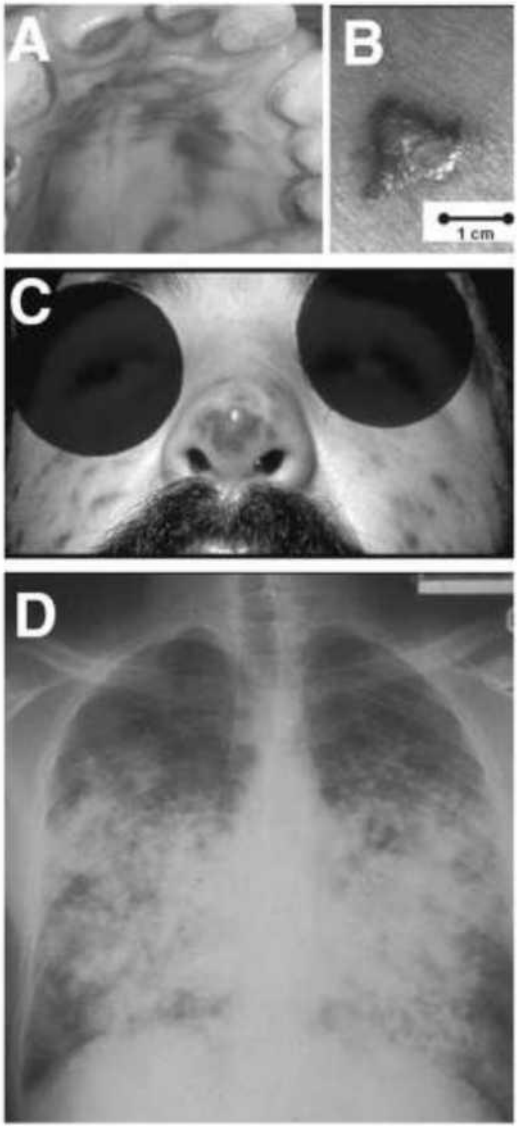


Figura 17.3
ch). **A.** Lesion
piel con apari
las de la punta
D. Radiografí
nodulares cen
a color en la

La afectación gastrointestinal con úlceras, las lesiones en la piel y las linfadenopatías también son frecuentes. El diagnóstico se establece por medio de un cultivo de sangre o médula ósea. El tratamiento consiste en anfotericina B o fluconazol.

Micobacterii care nu duc la tuberculoză

*Mycobacterium avium -intracellulare (*și micobacterii similare) nu provoacă de obicei boli pulmonare, ci mai degrabă o boală sistemică cu febră, pierdere în greutate , transpirații nocturne și afectare hepatică. Cu toate acestea, micobacteriile care nu duc la tuberculoză (MOTT) se găsesc frecvent în spută, unde semnificația lor patogenă rămâne incertă.

Sarcomul pulmonar Kaposi

La pacienții cu sarcom Kaposi cutanat evident , afectarea mucoasei este frecventă (30 până la 50% din cazuri) și este în general asimptomatică. Când sunt implicați plămânii , radiografia toracică arată infiltrate reticulonodulare cu distribuție perihilară , limfadenopatie hilară și, ocazional, revărsate pleurale (Figura 17.3D). Tratamentul cu radioterapie sau chimioterapie este indicat pentru ameliorarea tusei sau dispneei. În general, leziunile pulmonare , ca și alte manifestări ale sarcomului Kaposi, se ameliorează cu terapia antiretrovirală combinată .

Alte boli pulmonare rare

PNEUMONIA INTERSTIȚIALĂ LIMFOIDĂ

N

Pneumonia interstițială limfoidă este de obicei diagnosticată prin excludere. Este deosebit de frecventă la copii și se prezintă cu febră și dispnee. Radiografia toracică arată infiltrate reticulonodulare care pot varia și se pot remite spontan. Patogeneza este neclară ; poate fi implicat doar HIV . Tratamentul constă în corticosteroizi.

HISTOPLASMOZA

Spre deosebire de boala pulmonară localizată observată la populațiile imunocompetente (vezi capitolul 4) , histoplasmoza din SIDA este frecvent diseminată și este însoțită de anemie, mărirea ficatului și a splinei și hemoculturi pozitive .

COCCIDIOIDOMICOZĂ

Coccidioidomicoza este limitată la sud-vestul Statelor Unite și America Centrală. Simptomele includ febră, tuse și infiltrate reticulonodulare . Diagnosticul depinde de cultura sputei sau de lichidul de lavaj bronhoalveolar . Tratamentul constă în amfotericină B (0,5 până la 1 mg/kg zilnic) sau fluconazol (400 până la 800 mg zilnic).

TOXOPLASMOZĂ DISEMINATĂ

Rareori și numai în prezența unei imunosupresii extreme (număr de CD4 sub 20), *Toxoplasma gondii* poate produce o boală diseminată devastatoare, cu afectare pulmonară pronunțată . Nivelurile de lactat dehidrogenază (LDH) sunt de obicei extrem de ridicate. Microorganismele Toxoplasma pot fi observate în lichidul de lavaj bronhoalveolar. Această formă de toxoplasmoză este tratată în același mod ca toxoplasmoza cerebrală .

ASTEROIZII

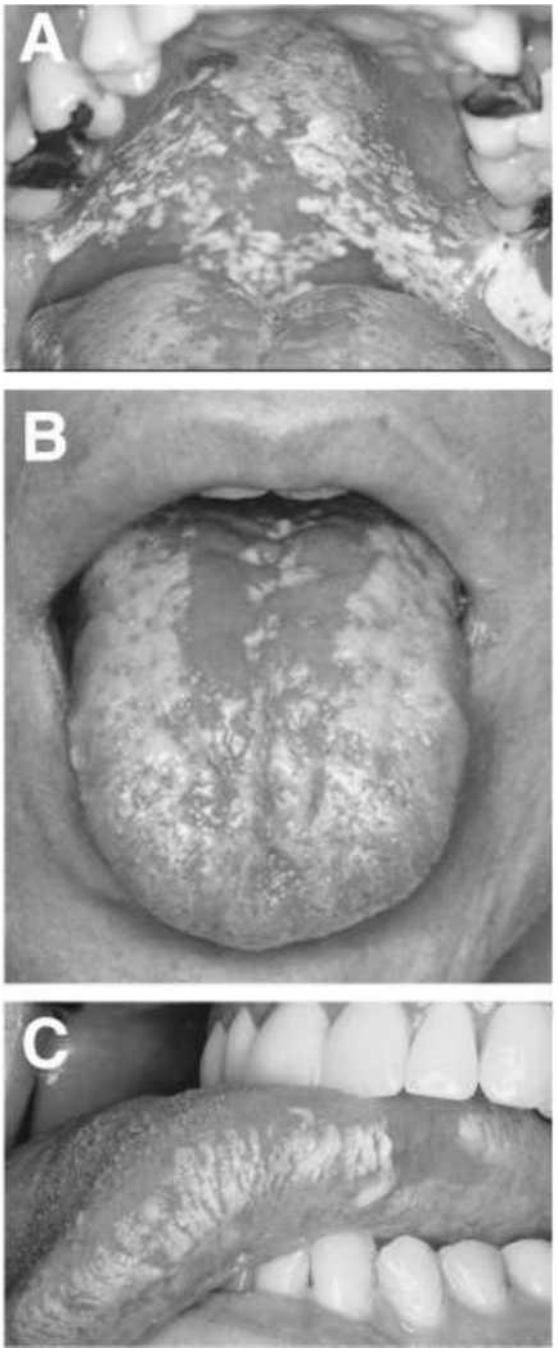


Figura 17.4. Lesiones de la cavidad oral por SIDA (de www.aids-images.ch). **A.** Candidiasis bucal que afecta el paladar blando y duro. **B.** Candidiasis de la lengua. (Las imágenes A y B son cortesía de J. Sampson.) **C.** Leucoplaquia oral. *Véase imagen a color en la lámina 4.*

NOCARDIA

N. asteroides este o cauză a pneumoniei cronice și a leziunilor pulmonare nodulare . Pot fi afectate și alte organe decât plămânii, cum ar fi rinichii și creierul. Boala este diagnosticată prin colorare directă a sputei, care relevă filamente ramificate, delicate și gram-labile. Tratamentul constă în administrarea prelungită a unor doze mari de trimetoprim-sulfametoxazol; imipenemul și fluorochinolonele mai noi sunt, de asemenea, opțiuni .

SPERGILOZĂ INVAZIVĂ

Aspergiloza este frecvent o complicație terminală cu un prognostic dezastruos la pacienții spitalizați care au primit steroizi și prezintă neutropenie. Leziunile cardiace și ale SNC pot fi asociate cu pneumonia.

R. HODOCOCCUS EQUI

Rhodococcus provoacă pneumonii cavitare acute cu un prognostic foarte slab. Contactul cu caii este raportat la aproape jumătate dintre pacienți. Tratamentul constă în vancomicină , care poate fi combinată cu ciprofloxacină. Alte scheme terapeutice includ imipenem, amikacină sau rifampicină.

SISTEMUL GASTROINTESTINAL

Vezi și Capitolul 8 pentru o discuție despre infecțiile care pot infecta atât persoanele imunocompetente , cât și cele imunodeficiente .

Cavitatea bucală și esofagul

CANDIDOZĂ

Candidoza este cea mai frecventă infecție oportunistă, apărând la aproape toți pacienții HIV- pozitivi cu imunosupresie severă. Candidoza orală se prezintă de obicei sub formă de plăci alb-gălbui pe mucoasa orală

.

Tabelul 17.13. Boli gastrointestinale legate de infecția cu HIV

Locație	Boală	Cauză	Semne și simptome	Diagnostic
Cavitatea bucală	Candidoză orofaringiană	Stomatita candidozică *(Candida albicans)*	Plăci albicioase	Inspecție
	Leucoplazie	Virusul Epstein-Barr	Pete albe cu o suprafață neregulată pe marginea limbii	Inspecție și biopsie
	Ulcere aftoase	Herpes simplex, citomegalovirus (CMV), idiopatic sau necunoscut	Eroziuni dureroase de aproape 5 mm	Cultură sau biopsie
Esofag	Esofagită *candidozică*	*Candida albicans*	Disfagie, stomatită *candidozică* coexistentă	Semne și simptome clinice, endoscopie
	Ulcere și eroziuni	Citomegalovirus sau herpes simplex	Disfagie și durere retrosternală	Endoscopie (ulcere longitudinale) și histologie
Stomac	Gastrită	*Candida* , CMV, herpes, *Helicobacter pylori?*	Diverse semne și simptome, adesea pH crescut; malabsorbție	Endoscopie și biopsie
Intestinul subțire	Diaree	*Criptosporidiu Isospora belli Enterocytozoon bieneusi*	Diaree apoasă cronică, pierdere în greutate; malabsorbție	Examinarea scaunului
		Salmonella, Shigella, Campylobacter	Diaree acută sau subacută și febră	Scaun și hemocultură
	Limfom malign		Pierdere în greutate; obstrucție intestinală; perforație	Tomografie computerizată și biopsie
Sistemul biliar	Colangită	CMV? *Criptosporidiu?* HIV? *Microsporidiu?*	Durere epigastrică, greață, anorexie, pierdere în greutate	Endoscopie sau radiografie care evidențiază stenoză segmentară fără calculi biliari
Ficat	Hepatită	*Mycobacterium avium intracellulare*	Febră; pierdere în greutate; dureri abdominale	Biopsie sau cultură de sânge
Colon	Colită	CMV sau herpes simplex	Diaree; durere abdominală; tenesmus	Biopsie

orală („candidoză orală"; vezi Figura 17.4). Aceste plăci se îndepărtează ușor, dezvăluind mucoasa înroșită de dedesubt. Forma eritematoasă de candidoză constă în pete roșii aprinse pe limbă sau palat. Se poate prezenta și sub formă de cheilită angulară sau comisurală. Diagnosticul clinic este de obicei evident; culturile sunt dificile .

agn s co cn co sue e ser ev en e; os cu vos son - cries ae interpreta, porque se encuentra *Canada* en la boca de muchas personas sin stomatite.

Stomatita candidozică este frecvent asociată cu - esofagita, care poate provoca disfagie și durere *retrosternală* . Esofagita *candidozică* este una dintre infecțiile oportuniste desemnate pentru a defini SIDA; pacienții cu această complicație sunt stratificați în clasa C. Pacienții cu stomatită singură sunt stratificați în clasa B.

Imidazolii administrați oral, în special fluconazolul , au devenit tratamentul de elecție. La pacienții netratați anterior, dozele unice de

PUNTOS CLAVE

Sobre la candidiasis oral

1. Se desarrolla en todos los pacientes infectados con VIH con deficiencias inmunitarias graves.
2. Por lo general se observa como placas blancas que se desprenden cuando se rascan, o como puntos rojos en la lengua y el paladar.
3. Con frecuencia se acompaña de esofagitis, es una enfermedad que define el SIDA.
4. El fluconazol es el tratamiento a elegir.
5. La faringitis recurrente es común; la supresión con frecuencia tiene como resultado resistencia.

150 până la 400 mg sunt eficiente . Opțiunile pentru tratamentul ulterior variază. Recidiva poate fi prevenită prin inversarea supresiei .
Răspuns imun la tratamentul antiretroviral antiretroviral (HAART). Dacă acesta nu poate fi inversat, unii medici preferă să aștepte recidiva și apoi să retragă tratamentul; alții preferă să favorizeze terapia preventivă (de exemplu , 50 mg de fluconazol zilnic sau 150 mg săptămânal).

După ani de tratament sau prevenție intermitentă , recăderile devin mai frecvente , iar rezistența la Candida este frecventă . Astfel de cazuri pot prezenta probleme dificile de gestionare . Alți imidazoli (cum ar fi soluția de itraconazol , voriconazolul sau ketoconazolul) pot fi încă eficienți. În alte cazuri, este necesară terapia intravenoasă cu amfotericină B în doze de 20 până la 30 mg zilnic . Agenții mai noi, cum ar fi echinocandinele (vezi Capitolul 1), sunt mai ușor de administrat.

BUCALE ȘI STOMATITĂ AFTOASĂ

Leziunile superficiale ale mucoasei orale și esofagiene pot provoca durere și disfagie. Diagnosticul diferențial include herpes simplex, CMV, efectele secundare ale medicamentelor și ulcerele idiopatice. Dacă leziunea persistă, este adesea necesară o biopsie cu cultură virală sau imunofluorescență pentru diagnostic.

EUCOPLAZIA ORALĂ PĂROASĂ

Leucoplazia păroasă orală, o leziune albicioasă cu margini neregulate , este localizată de-a lungul feței laterale a limbii și este cauzată de virusul Epstein-Barr. Leziunea este frecvent bilaterală. Histologia arată hiperplazie epitelială. Tratamentul nu este de obicei necesar, dar în cazurile rezistente, aplicarea topică de podofilotoxină poate fi utilă. Se poate administra și aciclovir, dar de obicei produce doar o regresie temporară a leziunilor (vezi Capitolul 15).

TUMORILE

PUNTOS CLAVE

Sobre la esofagitis en el

1. *Candida albicans* es la causa más común.
2. El citomegalovirus es menos común, produciendo úlceras longitudinales e inclusiones virales en la biopsia.
3. El virus del herpes simple tipo 1 es moderadamente frecuente; el tipo 2 y el herpes zoster son menos comunes. El diagnóstico se realiza por medio de un cultivo o una inmunofluorescencia.
4. La talidomida puede ayudar con las úlceras idiopáticas esofágicas.

Sarcomul Kaposi afectează frecvent cavitatea bucală. Produce macule sau noduli nedureroși, cu o colorație purpurie caracteristică pe palat, gingii și limbă.

GLANDELE SALIVARE

Leziunile limfoepiteliale benigne și hiperplazia chistică afectează în principal glanda parotidă. Acestea pot fi asociate cu xerostomie. Tabloul clinic este similar cu cel al sindromului Sjögren . Leziunile parotide sunt deosebit de frecvente la copii și sunt adesea atribuite exclusiv HIV-ului .

DIAGNOSTICUL DIFERENȚIAL AL ESOFAGITEI

cPTnpnrmnÁ onMnArmATitA lo ooiico moc rrAPiiAnfi ca se inenciuuó .diueiiujnieiiie, / la causa más• necu.Qn.ie de esofagitis es Ta infancia por *Candida albicans* . Bin embargo, atunci când simptomele sunt prezentate într-un pacient, nu are o evidență clară de stomatită prin *Candida* , trebuie să caute alte cauze.

- Citomegalovirusul produce ulcere longitudinale. Leziunea poate fi diagnosticată doar prin biopsie : - incluziuni virale caracteristice se observă în celulele endoteliale, epiteliale sau musculare netede .
- Afectarea esofagiană este cauzată cel mai frecvent de virusul herpes simplex tip 1 și, mai rar, de virusul herpes simplex tip 2 sau herpes zoster. Leziunile sunt de obicei mici. Diagnosticul se pune prin biopsie, pe lângă imunofluorescență , cultură sau ambele.
- Ulcerul idiopatic este un diagnostic de excludere. Tratamentul cu talidomidă poate oferi ameliorare.

Intestinul subțire și gros

DIAREE

Diareea asociată cu pierderea în greutate este una dintre caracteristicile SIDA, în special în Africa, unde SIDA , diareea și pierderea în greutate sunt practic sinonime („boli

emaciare"). Infecția cu HIV singură , precum și agenții patogeni oportuniști și tumorile , pot afecta intestinul subțire și gros și pot produce diaree . Diagnosticul diferențial este amplu. Această subsecțiune discută pe scurt cele mai frecvente cauze (vezi și Capitolul 8).

Medicație. Multe medicamente antiretrovirale pot provoca diaree (în special toți inhibitorii de protează și didanozina). Deoarece pacienții cu HIV primesc frecvent antibiotice, trebuie luată în considerare frecvent posibilitatea unei colite asociate cu *Clostridium difficile* , iar toxina C. *difficile* trebuie testată în probele de scaun .

Salmonella, Campylobacter, Shigella. Acestea Microorganismele sunt cauze frecvente ale gastroenteritei acute atât la populațiile HIV- negative , cât și la cele infectate cu HIV . În infecția cu HIV , bacteriemia este extrem de frecventă, în special ca urmare a infecția cu *S. typhimurium* sau *S. enteritidis* .

Tuberculoză abdominală **.** Tuberculoza abdominală se prezintă cu febră , durere, pierdere în greutate sau obstrucție. Aceste simptome sunt dificil de distins de cele ale limfomului abdominal . Adesea , diagnosticul se pune doar prin laparoscopie .

IVI I '* I ' T oc i nfcir'r'1 AH 'miAAhoofAri oc AHA
MOI T Las uueccioues con . niicouacieias .. *care* ducen o tuberculoză cu frecvență cauzată de M. *M. avium * este cea mai frecventă cauză ,* alte specii de micobacterii produc semne și simptome clinice similare și pot fi mai dificil de diagnosticat deoarece cresc lent în cultură (de exemplu, **M. genavense *).* Microorganismele MOTT produc boli sistemice însoțite de febră, pierdere în greutate și hemoculturi pozitive. În biopsiile tractului gastrointestinal, submucoasa poate fi umplută cu microorganisme acido - rezistențe caracteristice . Diareea și durerile abdominale domină tabloul clinic.

Colită cu citomegalovirus. Bolile cauzate de CMV sunt de obicei rezultatul reactivării unei infecții latente CU CMV (adică, au existat anticorpi ÎMPOTRIVA CMV) .

PUNCTE CHEIE

diareea asociată cu HIV simptome) la pacienții imunosupresați, de obicei cei cu un număr de CD4 sub 50/µL[71] [72] [73] [74] [75] [76]Simptomele pot fi severe, inclusiv diaree, dureri abdominale , tenesmus și febră. Colonoscopia arată eroziuni multiple, iar biopsiile dezvăluie incluziuni intranucleare caracteristice. Citomegalovirusul este, de asemenea, implicat în unele cazuri de colangită și pancreatită.

Cryptosporidium. La persoanele imunocompetente , *C. parvum* produce infecții astmatice și diaree acută. La pacienții imunosupresați, diareea devine cronică, ducând la malabsorbție. Se pot găsi oochisturi în scaun. Până în prezent , niciun

71 Diareea poate fi cauzată doar de infecția cu HIV.

72 Medicamentele antiretrovirale și antibioticele pot provoca diaree (de exemplu *, în cazul infecției cu Clostridium difficile).*

73 Gastroenterita cu Salmonella este mai frecvent asociată cu bacteriemia la pacienții cu HIV.

74 *Mycobacterium tuberculosis* și micobacteriile atipice pot duce la diaree.

75 Colită cu citomegalovirus la pacienții cu un număr de CD4 sub 50/ PM3 Poate fi diagnosticat prin intermediul unei biopsii.

Atât VHC, cât și HIV se transmit parenteral ; acesta este motivul pentru care coinfecția HIV-VHC este frecventă. Aproape toți agenții antiretrovirali pot provoca leziuni hepatice. Cu toate acestea, natura acestor leziuni variază în funcție de medicament .

- Ocazional , INRT-urile pot cauza steatoză severă, asociată cu niveluri plasmatice crescute de lactat . Această reacție adversă este mai frecventă în cazul stavudinei decât în cazul altor INRT-uri.
- IP -urile, indinavir și atazanavirul, produc hiperbilirubinemie asimptomatică (sindrom pseudo-Gilbert). Ritonavirul și nelfinavirul pot provoca ocazional colestază și hepatită.
- Inhibitorii nenorezistenți ai receptorilor de noxamine (INNRT) sunt, de asemenea, asociați cu hepatita toxică . În urma utilizării nevirapinei au fost raportate cazuri severe, inclusiv deces și transplant hepatic . Factorii de risc includ sexul feminin, sarcina, obezitatea și numărul de celule CD4 peste 400. Nu au fost raportate cazuri severe cu efavirenz.

SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Tabelul 17.14 prezintă un rezumat al bolilor SNC observate cel mai frecvent în infecția cu HIV . Vezi și Capitolul 6 pentru o discuție despre infecțiile care pot afecta atât persoanele imunocompetente , cât și cele imunodeficiente .

Infecția primară cu HIV

Aproape jumătate dintre pacienții cu sindrom retroviral acut se plâng de dureri de cap, iar la 5% până la 20% există semne clinice evidente de meningită, cum ar fi rigiditatea gâtului sau fotofobia . Encefalita, cu simptome variind de la confuzie la comă, este rară. În LCR, predomină limfocitele, cu un număr de celule de 5 până la 200/pm · Poate apărea afectarea nervilor cranieni . Simptomele se rezolvă de obicei spontan .

tratament nu s-a dovedit eficient, deși se poate încerca paromomicină orală (500 până la 750 mg la fiecare 8 ore), macrolide precum azitromicină orală (1250 mg zilnic), claritromicină orală (500 mg de două ori pe zi) și albendazol oral (400 mg zilnic) , pe lângă tratamentul simptomatic al diareei (loperamidă, analgezice). ***Microsporidie.*** *În* cazurile de diaree se găsesc trei tipuri de *microsporidie :*

- *Enterocytozoon bieneusi* (mai mult frecvent)
- *Encephalitozoon intestinalis* (care poate afecta și către tractul biliar)
- *Encefalitozoon cuniculi*

Unii pacienți nu prezintă simptome; cu toate acestea, aceștia prezintă frecvent diaree profuzavă, dureri abdominale și pierdere în greutate . Până la 30% din cazurile de diaree cronică la pacienții HIV- pozitivi imunosupresați pot fi cauzate de Enterocytozoon *bieneusi* . O tulpină specială - (colorare tricromă modificată) relevă parazitul în scaun . Tratamentele anterioare nu au fost foarte eficiente, iar eradicarea organismului a fost de obicei imposibilă. Fumagilina (20 mg de trei ori pe zi timp de 2 săptămâni) elimină sporii și previne recidiva la majoritatea pacienților (vezi Capitolul 8). Albendazolul (400 mg de două ori pe zi) este util în cazurile de infecție cu Encephalitozoon *intestinalis* . ***Isospora belli.*** Diareea cauzată de *I. belli* este frecventă.

Rectul și anusul

Mulți pacienți infectați cu HIV prezintă riscul de a dezvolta alte infecții cu transmitere sexuală, cum ar fi proctita gonococică, sifilisul și verucile genitale. Herpesul simplex poate provoca proctită cu tenesmus și sângerări ; în plus, la pacienții cu imunocompromisii severe , herpesul simplex poate provoca ulcerații persistente și debilitante (vezi Figura 17.5). Aceste leziuni pot necesita internare în spital și terapie parenterală cu aciclovir în doze mari. Se poate dezvolta rezistență la aciclovir ; tratamentul alternativ este foscarnetul . Mai rar, aceste ulcerații pot fi cauzate de CMV .

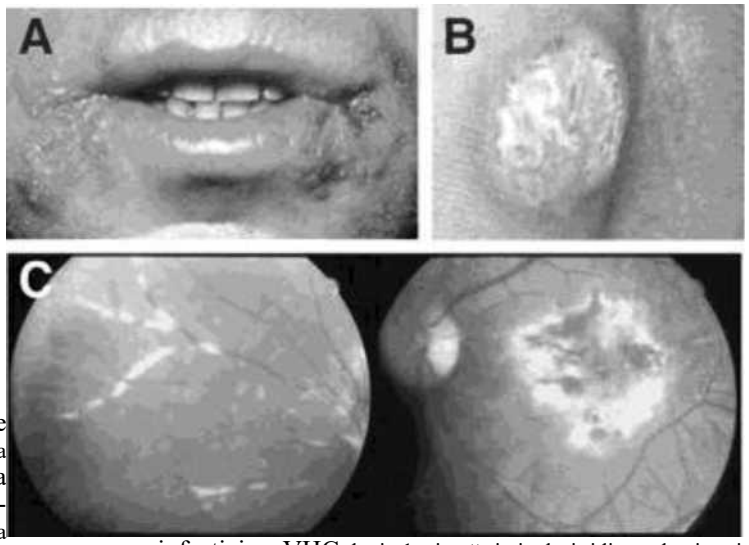


Figura 17.5. Infecții cu virusuri herpetice (de pe www.aids-images.ch).
A. Virusul herpes simplex 1. Aceste leziuni periorale cronice au devenit rezistente la aciclovir. **B.** Ulcer fesier rezultat în urma infecției cu virusul herpes simplex 2 (5 cm în diametru). **C.** Retinită cu citomegalovirus. Stânga: Leziuni inițiale, care prezintă acoperire perivasculară. Dreapta: Leziuni ulterioare, care prezintă necroză și hemoragie *(imagine oferită de E. Baolivo). Vezi imaginea color de pe placa 4.*

Carcinoamele anale și rectale sunt foarte frecvente la pacienții homosexuali. Dezvoltarea acestei tumori este legată de virusul papiloma uman (HPV). Au fost luate în considerare - programe de screening pentru acest virus la pacienții homosexuali , similare cu cele pentru cancerul de col uterin ; vaccinarea la adolescenți a fost , de asemenea , luată în considerare , dar acestea nu fac încă parte din practica clinică de rutină .

Tumorile sistemului digestiv

SARCOMUL

KAPOSI

Când pacienții cu sarcom Kaposi cutanat sunt supuși endoscopiei , afectarea gastrică sau intestinală este constatată în aproape jumătate din cazuri. Cu toate acestea , o astfel de afectare este de obicei asimptomatică , iar afectarea tractului gastrointestinal fără afectare facială este mai puțin frecventă. Complicațiile ocazionale includ sângerări, obstrucție , invaginație intestinală și perforație.

L INFORMEAZĂ

Limfoamele asociate SIDA afectează în principal tractul gastrointestinal (și creierul), provocând diaree, dureri abdominale, febră și pierdere în greutate. Prin urmare , simptomele limfomului sunt dificil de distins de cele ale infecțiilor oportuniste. Chimioterapia este teoretic eficientă, dar adesea foarte dificil de administrat acestor pacienți cu imunitate severă.

Ficat

HEPATITA VIRALĂ **ESTE** deosebit de frecventă la persoanele care abuzează de droguri intravenoase și la pacienții cu hemofilie. VHB se transmite sexual, iar incidența sa este mai mare la bărbații care întrețin relații sexuale cu alți bărbați.

coinfecția HIV-VHC , cele două virusuri se influențează reciproc . Pacienții coinfectați tind să aibă factori prognostici nefavorabili pentru hepatita C: o incidență mai mare a infecției cu VHC de tip 1, ciroză și niveluri ridicate de viremie VHC. La rândul său, VHC influențează post-infecția cu HIV : în special, răspunsul CD4 la HAART este mai puțin viguros în cazul HIV administrat singur. Experiența cu tratamentul cu interferon al coinfecției HIV-VHC a fost anterior descurajantă. Cu toate acestea , ca o consecință a...

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește coinfecția cu HIV și virusul hepatitei C

1. Coinfecția este frecventă la persoanele care abuzează de droguri intravenoase și la persoanele cu hemofilie.
2. Pacienții cu HIV tind să aibă hepatită C (VHC) mai severă: au o incidență mai mare de ciroză cu VHC de tip 1 și niveluri mai ridicate de viremie cu VHC.
3. Pacienții infectați cu VHC au un răspuns mai scăzut la terapia antiretrovirală extrem de activă (HAART).
4. Combinația de HAART cu interferon pegilat și ribavirină prezintă un răspuns mai mare .

HAART pentru HIV și terapia combinată cu interferon pegilat și ribavirină pentru VHC au îmbunătățit răspunsul la terapie .

Cu toate acestea, tratamentul VHC la pacienții coinfectați rămâne o provocare. Interacțiunile dintre bolile hepatice și HAART sunt frecvente și nefavorabile , iar contraindicațiile pentru interferon (de exemplu , antecedente de depresie) și ribavirină (anemie) sunt comune.

Lamivudina (3TC), emtricitabina (PTC) și tenofovirul (TDF) sunt active împotriva HIV și a VHB. La pacienții - infectați concomitent cu VHB și HIV, HAART, inclusiv lamivudina, reduce viremia VHB. Cu toate acestea, după ani de terapie, riscul de a dezvolta rezistență la lamivudină este ridicat

. VHB rezistent la lamivudină este , de asemenea , rezistent la emtricitabină . Cu toate acestea, tenofovirul rămâne eficient.

LEZIUNI HEPATICE INDUSE DE **MEDICAMENTE ANTIRETROVIRALE**

Encefalopatia HIV

Această afecțiune, numită encefalopatie HIV, este sinonimă cu demența HIV sau demența asociată SIDA . Acest sindrom include semne și simptome cognitive , motorii și comportamentale . Diagnosticul se pune adesea prin excludere, după ce examenele neuroradiologice și cele ale LCR nu reușesc să evidențieze o boală oportunistă .

Primele semne sunt de obicei probleme de memorie, lentoarea mintală și lipsa de precizie. Apatia și retragerea socială pot fi interpretate greșit ca depresie. Examenul clinic relevă dificultăți de înțelegere și coordonare, mers anormal, nistagmus și reflexe primitive. Fără tratament, demența progresează în câteva luni. Pot apărea convulsii . Investigațiile neuroradiologice arată de obicei atrofie cerebrală. La imagistica prin rezonanță magnetică (RMN), semnalul T2 este crescut în substanța albă subcorticală, preferențial în regiunile parasagitale. Analiza lichidului cefalorahidian (LCR) arată o creștere variabilă a proteinelor și a celulelor mononucleare.

De la introducerea HAART , incidența demenței asociate cu HIV a crescut semnificativ. În demența deja instalată , efectul HAART este variabil , dar la unii pacienți se observă îmbunătățiri dramatice . În ciuda HAART , mulți pacienți continuă să se plângă de simptome subtile, cum ar fi uitarea și dificultățile de concentrare . Aceasta poate reprezenta o formă mai ușoară de demență asociată cu HIV , probabil legată de lipsa de penetrare a HAART în creier.

Leziuni focale **în SNC**

Toxoplasmoza cerebrală, în principal limfomul cerebral și leucoencefalopatia multifocală progresivă (Figura 17.6) , reprezintă 90% din leziunile focale ale SNC în infecția cu HIV . Diagnosticul diferențial se bazează pe tomografia computerizată (CT), RMN și amplificarea PCR a ADN-ului de la agenții infecțioși suspectați din LCR. Biopsia cerebrală rămâne o opțiune în cazuri speciale .

PUNCTE CHEIE

encefalopatia HIV

1. Diagnosticul se pune prin excludere.
2. Simptomele demenței sunt însoțite de apatie și retragere, care pot fi confundate cu depresia.
3. Imagistica prin rezonanță magnetică arată o creștere a semnalului T2 în substanța albă subcorticală, preferențial în regiunile parasagitale.
4. Terapia antiretrovirală extrem de activă a redus dramatic incidența demenței asociate cu HIV.

Tabelul 17.14. Implicarea sistemului nervos central în infecția cu HIV

Diagnostic	Semne și simptome	Constatări de laborator și LCR	Constatări CT/RMN/PET-SPECT	Tratament de ales	Evoluție
Toxoplasmoză cerebral	Deficit focal, cefalee, febră, convulsii	Număr de CD4 <200/pm3 ; prezența anticorpilor IgG anti-toxoplasmoză; PCR pozitiv dacă nu este tratat	Leziuni corticomedulare multiple cu substanță de contrast; edem; PET arată leziuni hipodense	Sulfadiazină, plus pirimetamină, plus acid folinic	Răspuns la tratament de peste 80%. Profilaxie până la obținerea reconstituirii imune.
Limfomul cerebral primar	Debutul lent al scăderii stării de conștiență, cefaleei și deficitelor focale	Număr de celule CD4 <100/pm ; PCR în LCR este întotdeauna pozitiv pentru EBV; citologia este rareori pozitivă	Număr variabil de leziuni; contrast periventricular puternic; leziunile sunt pozitive la PET	Radioterapia cu sau fără chimioterapie	Prognostic foarte grav
leucoencefalopatie multifocală progresivă	Declin progresiv al funcțiilor cerebrale superioare, leziuni focale	Număr de CD4 <100/pm3 ; LCR este de obicei pozitiv pentru papovavirusul JC	Densitate scăzută a substanței albe la CT, fără contrast sau edem; semnal T2 crescut la RMN fără contrast cu gadoliniu	Nu există tratament specific; cidofovir (?); intensificarea anti-HIV	S-a îmbunătățit de la apariția HAART
Meningita criptococică	Febră, cefalee; semnele meningeale pot fi prezente sau absente	Număr de celule CD4 <100/pm3 ; sânge și LCR pozitive pentru antigenul criptococic; colorare directă în LCR	Nu există informații utile.	Amfotericină B cu sau fără flucitozină sau fluconazol	Rată de răspuns de peste 80%; profilaxie cu fluconazol până la obținerea reconstituirii imune
Encefalopatia și demența HIV	Deficiențe cognitive și motorii	CD4 <200/μL ; nivel crescut de HIV în LCR; creștere moderată a numărului de celule și proteine din LCR	Atrofie corticală sau subcorticală; RMN-ul arată un semnal T2 crescut	Intensificarea tratamentului antiretroviral	Demență progresivă în câteva luni
Meningită aseptică	Cefalee, rigiditate cervicală, fotofobie, greață în timpul infecției primare cu HIV	Imunosupresie moderată sau absența imunosupresiei; creștere moderată a numărului de celule din LCR	Normal	Nu există un tratament specific.	Rezoluție spontană
Encefalită de CMV	Confuzie, letargie, paralizii ale nervilor cranieni, nistagmus	CD4 <50/ pm3 ; PCR în LCR este pozitiv	Facilitarea contrastului periventricular	Foscarnet și ganciclovir	Prognostic slab

LCR = lichid cefalorahidian; CT = tomografie computerizată; RMN = imagistică prin rezonanță magnetică; PET-SPECT = tomografie cu emisie de pozitroni - tomografie computerizată cu emisie de fotoni singulari; IgG = imunoglobulină G; PCR = reacție în lanț a polimerazei ; BVD = virusul Epstein-Barr.

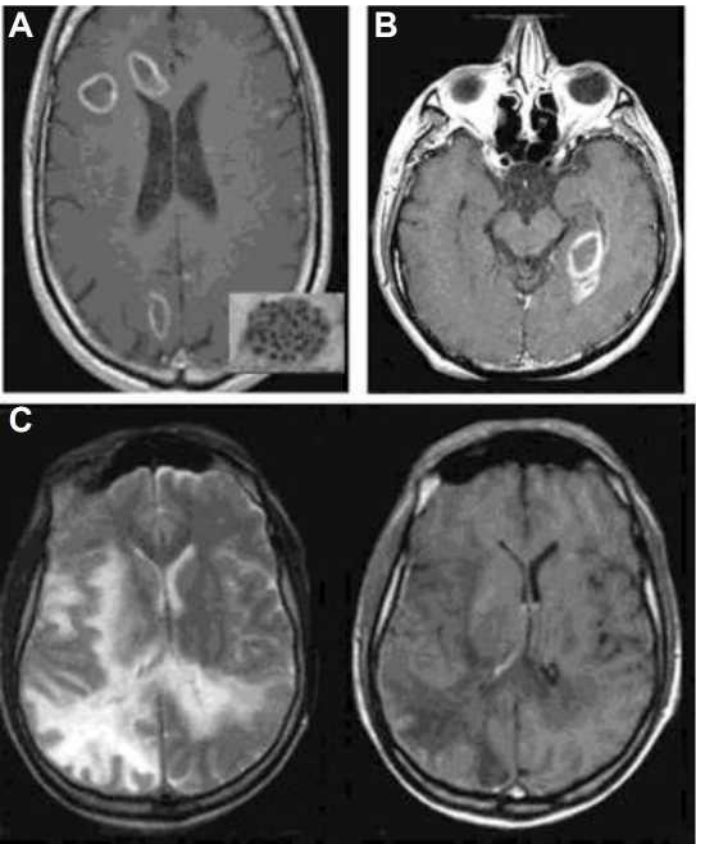


Figura 17.6. Complicație neurologică a SIDA (de pe www.aids-images.ch).
Imaginea din stânga sus: Encefalită toxoplasmică. Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) cu substanță de contrast prezintă leziuni tipice „cu contrast inelar". Inserție: Chistul tisular *Toxoplasma gondii* conține mii de bradizoiți (100–300 mm). Imaginea din dreapta sus: Limfom al sistemului nervos central. Acest IRM cu substanță de contrast prezintă o leziune tipică „cu contrast inelar" (imagine de la Sakaie KE, Gonzalez RG. Imaging of neuroAIDS. NeuroAIDS. 1992;2:online). Imaginea din jos: Leucoencefalopatie multifocală progresivă. Stânga: IRM ponderat T2. Dreapta: Imagine ponderat T1 fără substanță de contrast. Observați hipodensitățile, care reflectă pierderea mielinei. (Imagine oferită de R. Dupasquier.)

ENCEFALITA CU TOXOPLASMA

Encefalita *cu Toxoplasma (Figura 17.6*) apare după reactivarea unei infecții latente cu *plasmă de Toxoplasma* . Această infecție latentă este prezentă *la* 10% (în *Statele Unite*)

până la peste 90 % (în țările în curs de dezvoltare) dintre persoanele infectate cu *HIV*.

Encefalita *cu Toxoplasma* începe de obicei cu un deficit focal (hemiplegie, *de* exemplu), convulsii, dureri de cap, febră sau confuzie. În majoritatea cazurilor , numărul de CD4 este sub 200/nm³ · iar testarea pentru anticorpii TgG *împotriva Toxoplasmei este* pozitivă . Dacă anticorpul este absent sau dacă pacientul primește profilaxie cu trimetoprim - sulfametoxazol , trebuie luat în considerare mai întâi un alt diagnostic . CT sau RMN arată abcese care sunt de obicei multiple și localizate preferențial la *joncțiunea* corticomedulară și în ganglionii bazali. Contrast inelar sau contrastul cu gadoliniu sunt tipice, pe lângă edemul marcat .

anticorpul IgG este pozitiv și imagistica este tipică , este necesar tratamentul empiric. Dacă diagnosticul este incert , *ADN-ul Toxoplasma gondii* poate fi *amplificat din* LCR . Rata de pozitivitate a ADN-ului

PUNCTE CHEIE

Despre toxoplasmoza sistemului nervos central

1. De obicei, se prezintă cu manifestări focale, în prezența unui număr de CD4 sub 200/ pm3. și un test pozitiv pentru anticorpii imunoglobulină G pentru *Toxoplasma.*
2. Tomografia computerizată (CT) sau imagistica prin rezonanță magnetică (IRM) arată multiple leziuni de tip inelar cu substanță de contrast.
3. Tratamentul empiric este indicat dacă simptomele și constatările RMN sunt tipice. Testul reacției în lanț a polimerazei în lichidul cefalorahidian este confirmator.
4. Tratamentul se realizează cu o combinație de sulfadiazină și pirimetamină, cu adăugarea de acid folinic.
5. CT sau RMN-ul de urmărire la 2 săptămâni ar trebui să arate o îmbunătățire.
6. După tratament, este necesară profilaxia secundară. Riscul de stop cardiac scade atunci când se încearcă stopul cardiac după începerea tratamentului. Tratamentul de elecție este o combinație de sulfadiazină orală (1 până la 1,5 g la fiecare 6 ore) și pirimetamină orală (200 mg în prima zi, apoi 50 mg la fiecare 6 ore) combinate cu acid folinic (10 mg zilnic) pentru a preveni toxicitatea măduvei spinării. Se pot administra steroizi (dexametazonă intravenoasă 4 mg la fiecare 6 ore) pentru a reduce edemul cerebral. Acest tratament trebuie continuat timp de 4 până la 6 săptămâni; după aceasta , este indicată prevenția secundară , utilizând 2 g zilnic de sulfadiazină orală și 25 mg zilnic de pirimetamină orală. Regimul continuu previne, de asemenea, paralizia CEREBRALĂ POSTTRAUMATICĂ (PTC) . După 2 săptămâni, este de așteptat o ameliorare la CT sau RMN repetat .

Tratamentul pentru toxoplasmoză este adesea prost tolerat din cauza toxicității cutanate, renale sau hepatice cauzate de sulfadiazină sau a toxicității măduvei spinării cauzate atât de sulfadiazină, cât și de pirimetamină. Ca alternativă , clindamicina (600 mg la fiecare 6 ore , apoi 600 mg la fiecare 12 ore) poate fi combinată cu pirimetamină; acest regim este în general mai bine tolerat , dar - eficacitatea sa este redusă . O altă alternativă este suspensia de atovaquonă (750 mg la fiecare 12 sau 8 ore) combinată cu pirimetamină.

TUMORĂ CEREBRALĂ PRIMARĂ

O tomografie computerizată sau RMN arată una sau mai multe leziuni cu amplificare neregulată a contrastului , localizate de preferință în zona periventriculară (Figura 17.6). Ocazional, pot fi observate celule limfomatoase în LCR, unde PCR pentru virusul Epstein-Barr este aproape întotdeauna pozitiv. Tehnici mai noi , cum ar fi tomografia - computerizată cu emisie de fotoni unici și tomografia cu emisie de pozitroni , prezintă hiperactivitate a leziunilor și sunt utile în diferențierea limfomului de toxoplasmoza cerebrală și leucoencefalopatia multifocală progresivă . Deși aceste tumori sunt sensibile la radiații și chimioterapie, prognosticul este slab. Supraviețuitorii pe termen lung sunt predominant cei cu

număr de CD4 peste 200/ $^{77}\mu L$.[78 79 80 81 82 83] în diagnostic.

EUCOENCEFALOPATIE MULTIFOCALĂ PROGRESIVĂ

Leucoencefalopatia multifocală progresivă apare după - reactivarea papovavirusului JC, la care 75% din populație este seropozitivă. Virusul infectează oligodendrocitele, care sunt situate în substanța albă. Distrugerea acestora duce la demielinizare.

Boala debutează insidios cu pierderi de memorie sau disfazie, tulburări de vedere, afazie sau semne motorii (sau, mai rar , convulsii). O scanare CT sau RMN arată una sau mai multe leziuni subcorticale fără creștere a substanței de contrast sau edem (Figura 17.6). Aceste leziuni sunt hiperintense la scanările RMN ponderate T2 . Testul PCR în LCR este de obicei pozitiv pentru virusul papo - v JC . Nu există un tratament specific disponibil (s-au utilizat cidofovir și citarabină, cu rezultate consistente). HAART este o sabie cu două tăișuri ; după începerea HAART, simptomele se pot agrava ; cu toate acestea, stabilizarea și chiar ameliorarea clinică pot fi obținute în timp .

PUNCTE CHEIE

leucoencefalopatia multifocală progresivă

1. Cauzată de un papovavirus JC reactivat, infectează oligodendrocitele și produce demielinizare.
2. Provoacă demență, afazie și deficite motorii.
3. În RMN, imaginile T2 hiperintense sunt prezentate în regiunile subcorticale.
4. Testul reacției în lanț a polimerazei din lichidul cefalorahidian este pozitiv pentru virusul papova-JC.
5. Tratamentul se face cu terapie antiretrovirală extrem de activă.

Meningită

MENINGITA CRIPTOCOCICĂ

Cryptococcus neoformans , o drojdie, este cea mai frecventă cauză de meningită la pacienții infectați cu HIV . Criptococoza apare la pacienții cu imunitate severă și este deosebit de răspândită în Africa și Statele Unite .

Boala debutează de obicei cu dureri de cap și febră; interesant este că semnele meningeale pot lipsi. Diagnosticul poate fi pus prin examinarea directă a lichidului cefalorahidian (LCR) cu colorare cu cerneală de India, prin găsirea antigenului criptococic în LCR sau sânge sau prin cultivarea LCR sau a sângelui . LCR prezintă pleocitoză moderată și proteine crescute ; cu toate acestea , în unele cazuri, diferențialul LCR este doar minim anormal. CT sau RMN nu sunt utile (vezi Capitolul 6 pentru o discuție completă).

Tratamentul în cazurile severe constă în administrare intravenoasă de amfotericină B (0,7 mg/kg) timp de cel puțin 2 săptămâni. Unele autorități recomandă adăugarea de flucitozină (25 mg/kg la fiecare 6 ore), dar acest medicament are o toxicitate gastrointestinală și a măduvei spinării substanțială . După 2 săptămâni, amfotericina B este înlocuită cu 400 mg de fluconazol zilnic, timp de 6 până la 10 săptămâni , urmată de 200 mg zilnic până la restabilirea funcției imunitare . În cazurile mai puțin severe (fără hipertensiune intracraniană, cu stare mentală normală și antigen criptococic în LCR mai mic de 1:1000 în soluție), se poate utiliza inițial fluconazolul . Itraconazolul nu este o opțiune bună deoarece nu penetrează bine LCR .

Pacienții infectați cu HIV pot dezvolta limfom cerebral malign cu celule B , constând din limfocite imunoblastice mari .

Tumora conține întotdeauna genomul virusului Epstein- Barr . Semnele clinice progresează de obicei rapid pe parcursul a câteva săptămâni, cu confuzie, semne focale și cefalee.

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește limfomul sistemului nervos central în cazul HIV

78 Un limfom cu celule B cauzat de virusul Epstein-Barr (EBV).
79 Cefaleea, semnele focale și confuzia progresează rapid.
80 Imagistica prin rezonanță magnetică sau tomografia computerizată arată 1 sau 2 leziuni cu contrast neregulat.
81 Reacția în lanț a polimerazei din lichidul cefalorahidian este de obicei pozitivă pentru EBV.
82 Tomografia cu emisie de pozitroni și tomografia computerizată cu emisie de fotoni unici sunt utile în diferențierea limfomului de toxoplasmoză și leucoencefalopatia multifocală.
83 Sensibil la radiații și chimioterapie, dar prognosticul este rezervat dacă numărul de CD4 al pacientului este sub 200/ μm^3 .

Infecția SNC cu citomegalovirus

Citomegalovirusul poate provoca multiple boli ale sistemului nervos în infecția cu HIV: polimielita-

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește meningita criptococică în HIV , afectarea radiculară, neuropatia periferică și encefalita sunt frecvente. Pacienții cu encefalită sunt de obicei profund imunosupresați , cu un număr de celule CD4 sub 50/ μL .[84 85 86 87].

Diagnosticul este dificil și se stabilește de obicei după excluderea altor cauze mai frecvente la pacienții confuzi și letargici, care prezintă paralizie de nervi cranieni și nistagmus. Constatările tipice la RMN sau CT sunt creșterea contrastului periventricular. Un test PCR în LCR are o sensibilitate și o specificitate de peste 80% . Deși foscarnetul și ganciclovirul ar trebui teoretic să fie eficiente , prognosticul este rezervat.

Boli cerebrovasculare

Accidentele vasculare cerebrale sunt mult mai frecvente în populațiile infectate cu HIV comparativ cu populațiile de aceeași vârstă . Patogeneza este incertă, dar se suspectează implicarea directă a HIV în vasculită. Au fost descrise și atacuri ischemice tranzitorii .

Alte afecțiuni cerebrale rare

Unele boli focale mai puțin frecvente la populația infectată cu HIV includ boala criptococică (în aceste cazuri, testul pentru antigenul criptococic în LCR și sânge poate fi negativ), tuberculomul, encefalita cu virusul varicelo- zosterian și sifilisul secundar sau terțiar . La consumatorii de droguri administrate intravenos , emboliile septice pot fi asociate cu abcese cerebrale și anevrisme micotice.

Neuropatie periferică

POLINEUROPATIE SIMETRICĂ DISTALĂ

Polineuropatia distală simetrică poate produce perechi - dureroase de teze și disestezie la nivelul mâinilor și picioarelor și este asociată cu scăderea reflexelor și slăbiciune motorie la nivelul membrelor inferioare și disfuncție autonomă.

Aceste polineuropatii pot fi foarte dificil de gestionat . Amitriptilina sau carbamazepina pot fi utile. Circumstanțele agravante includ deficiențe vitaminice concomitente, diabet, consumul de alcool și utilizarea de medicamente precum dapsona, vincristină și izoniazidă. Printre medicamentele antiretrovirale , stavudina produce neuropatie, la fel ca și didanozina și uneori lamivudina . Medicamentele actuale pot fi de obicei înlocuite cu nucleozide, dacă este necesar.

POLINEUROPATIE INFLAMATORIE DEMIELINIZANTĂ

Polineuropatia inflamatorie demielinizantă (IDP) se prezintă de obicei în stadiile incipiente ale infecției cu HIV . Tabloul său este similar cu cel al sindromului Guillain- Barré . Tratamentul cu steroizi, plasmafereză sau imunoglobuline intravenoase duce de obicei la un rezultat favorabil . În unele cazuri, este prezentă și infecția cu CMV .

---

84 *Cryptococcus neoformans* este cea mai frecventă cauză de meningită la pacienții infectați cu HIV.

85 Cefaleea și febra sunt cele mai frecvente plângeri; nu există rigiditate la nivelul gâtului.

86 Limfocitoza în lichidul cefalorahidian (LCR) este frecventă, dar diferențialul LCR poate fi minim anormal.
- a) Test pozitiv de colorare cu cerneală indiană.
- b) Testele de antigen sau de sânge din LCR sunt pozitive.
- c) Cultura din LCR sau sânge este frecvent pozitivă .

87 Tratament cu amfotericină B cu sau fără flucitozină pentru 2 săptămâni; urmat de fluconazol.

MONONEURITĂ MULTIPLĂ

Paralizia bruscă a unuia sau mai multor nervi, inclusiv ai nervilor cranieni și laringieni, poate apărea în orice stadiu al infecției cu HIV . Virusul varicelo - zosterian poate fi cauza în cazurile de imunodeficiență avansată .

MIELOPATIE

Mielopatia se prezintă cu tulburări de mers , ataxie, parapareză spastică și incontinență urinară sau fecală . Un RMN este de obicei normal, dar se pot observa edeme sau chiar leziuni de contrast . Constatările autopsiei arată vacuolizarea mielinei și acumularea de macrofage . Nu există un tratament specific disponibil, dar pot fi excluse cauzele potențial reversibile ale mielopatiei, cum ar fi abcesul epidural , toxoplasmoza , infecția cu virusul limfotrop uman T de tip 1 , herpes simplex sau zoster, CMV sau deficitul de vitamina B12 .

OFTALMOLOGIE

Vezi și capitolul 5 pentru o discuție despre infecțiile care pot afecta atât persoanele imunocompetente , cât și cele imunodeficiente .

Retinopatia HIV

Retinopatia HIV este frecventă și benignă; nu necesită tratament. În mod caracteristic se observă pete vată ; acestea corespund leziunilor ischemice focale . Pe lângă aceste pete, pot fi prezente hemoragii intraretiniene, telangiectazii și microanevrisme ; aceste afecțiuni trebuie distinse de leziunile retiniene cauzate de diabet sau hipertensiune arterială. Retinopatia HIV nu interferează cu vederea .

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește neuropatiile periferice în HIV

1. În polineuropatia simetrică asociată cu paralizii nervoase și slăbiciune, medicamentele care cauzează neuropatie trebuie întrerupte. Tratamentul se face cu amitriptilină sau carbamazepină.
2. Tratați polineuropatia demielinizantă inflamatorie prin plasmafereză sau cu un regim cu citomegalovirus.
3. Mononeurita multiplă poate fi cauzată de virusul varicelei.
4. Mielopatia poate produce parapareză spastică; căutați cauze reversibile.

Retinită cu citomegalovirus

Corioretinita cu CMV apare la pacienții cu imunosupresie profundă (număr de CD4 mai mic de 50/μL); anticorpii IgG împotriva CMV sunt prezenți invariabil . Înainte ca HAART să devină disponibilă, 25 până la 30% dintre pacienții HIV-pozitivi dezvoltau retinită înainte de deces. Toți pacienții HIV-pozitivi trebuie întrebați în mod repetat despre modificările vederii (vedere încețoșată, pierderea vederii centrale sau alte puncte moarte , miocitoluri și lumini intermitente).

Retinita cu citomegalovirus este o afecțiune subacută în **care** deficitele vizuale progresează pe parcursul a câteva săptămâni. Diagnosticul se pune ușor prin examinarea retinei , care arată un amestec caracteristic de exudate, hemoragii și atrofie . Exudatele acoperă frecvent vasele de sânge. Fără tratament, leziunile progresează invariabil spre dezlipire de retină cu pierdere progresivă a vederii . Frecvent , sunt afectați ambii ochi, precum și organe precum colonul , esofagul sau creierul .

Tratamentul începe cu doze mari de medicamente, urmate de profilaxie secundară cu aceleași medicamente la doze mai mici. Sunt disponibile trei medicamente : ganciclovir, foscarnet și cidofovir .

PUNCTE CHEIE

Despre retinita cu citomegalovirus

1. Înainte de apariția terapiei antiretrovirale extrem de active, 30% până la 35% dintre pacienții cu SIDA dezvoltau această infecție.
2. Simptomele vizuale (vedere încețoșată, scotoame, miocorpi sau lumini intermitente) sunt inițial subacute.
3. Constatările retiniene sunt caracteristice: un amestec de exudate, hemoragii și atrofie; acoperire vasculară.
4. Tratamentul este necesar pentru a preveni progresia spre dezlipire de retină și orbire.
   a) Ganciclovirul este medicamentul de elecție; produce toxicitate la nivelul măduvei spinării, iar doza trebuie corectată în funcție de disfuncția renală.
   b) Foscarnetul este asociat cu insuficiență renală; NaCl administrat intravenos are efect protector.
   c) Cidofovirul, administrat o dată pe săptămână, este asociat cu insuficiență renală la 25% dintre pacienți; probenecidul și NaCl intravenos sunt măsuri de protecție utile.
5. Terapia de întreținere este necesară la pacienții cu un număr de CD4 sub 100/pm3 profilaxia primară reduce incidența, dar este costisitoare și este asociată cu efecte secundare.

- Ganciclovirul se administrează intravenos în doză de 5 mg/kg la fiecare 12 ore. Principalele sale efecte secundare sunt leucopenia și trombocitopenia. Ganciclovirul se acumulează la pacienții cu insuficiență renală , iar dozele trebuie ajustate corespunzător. Valganciclovirul administrat oral (450 mg de două ori pe zi) are o biodisponibilitate bună și este la fel de eficient ca ganciclovirul intravenos atât pentru tratament , cât și pentru terapia de întreținere .
- Se administrează 60 mg/kg de foscarnet la fiecare 8 ore. Este nefrotoxic (este necesară hidratarea cu 1 l de NaCl 0,9%) și produce diverse tulburări electrolitice (hipocalcemie , hipokaliemie, hipofosfatemie și hipomagneziemie), convulsii și ulcere genitale.
- Cidofovirul are avantajul administrării rare (5 mg/kg o dată pe săptămână timp de 2 săptămâni, apoi 5 mg/kg la fiecare 2 săptămâni), dar este și nefrotoxic la 25 % dintre pacienți și poate provoca neutropenie. Nefrotoxicitatea poate fi redusă , dar nu eliminată, prin administrarea a 2 g de probenecid oral înainte de cidofovir și a 1 g la una și opt ore după, în combinație cu NaCl intravenos . Este necesară o atenție deosebită atunci când cidofovirul este administrat concomitent cu tenofovir .

După un tratament inițial de cel puțin 2 săptămâni, dozele pot fi reduse: 450 mg valganciclovir zilnic, 100 mg/kg foscarnet zilnic, 5 zile pe săptămână și 5 mg / kg cidofovir la fiecare 2 săptămâni. Tratamentul cu ganciclovir intravenos sau foscarnet (sau ambele) necesită utilizarea unui cateter permanent .

Profilaxia secundară pentru retinita cu CMV este o - opțiune sigură. La pacienții cu un răspuns bun la HAART și o creștere susținută a numărului de CD4 peste 100/gm³ · tratamentul poate fi întrerupt fără risc de recidivă.

Pacienții cu număr persistent scăzut de celule CD4 ar trebui examinați periodic pentru retinita CMV și tratați din timp pentru a preveni pierderea vederii. Administrarea preventivă a valganciclovirului oral reduce incidența retinitei CMV cu cel puțin 50%. Cu toate acestea, din cauza costurilor, inconvenientelor și efectelor secundare, această prevenție nu este utilizată în mod obișnuit. Desigur, cea mai bună prevenție dintre toate este corectarea imunodeficienței subiacente prin HAART eficient .

Necroză retiniană

Necroza retiniană este o urgență medicală care necesită tratament în câteva ore. Această boală este cauzată de virusul varicelo - zosterian . Se pot distinge două manifestări clinice :

- **Necroză retiniană acută.** Necroză retiniană acută (ARN) produce durere orbitală și umflare vizibilă în segmentul anterior al ochiului cu hipopion. Simultan, se dezvoltă necroză retiniană periferică cu vasculită . Fără tratament, progresia către dezlipirea de retină și orbirea se produc rapid.

PUNCTE CHEIE

Despre necroza retiniană

1. Cauzată de virusul varicelei, poate fi urmată de un episod de zona zoster.
2. Necroza retiniană acută este însoțită de durere acută și inflamație; se poate observa un hipopion.
3. Necroza retiniană externă este nedureroasă, dar este asociată cu o pierdere marcată a vederii.
4. Trebuie inițiată administrarea de urgență de aciclovir intravenos în doze mari (sau ganciclovir dacă este posibilă retinita cu citomegalovirus).

- **Necroză progresivă a retinei externe.** Spre deosebire de ARN , necroza progresivă a retinei externe (PRON) este nedureroasă. Cu toate acestea, pacientul prezintă o pierdere marcată a acuității vizuale. Acești pacienți au avut frecvent un herpes zoster recent. Segmentul anterior nu prezintă semne de inflamație; cu toate acestea , sunt prezente leziuni periferice de necroză retiniană . Din nou, există un risc ridicat de pierdere rapidă a vederii . Pentru ARN și PORN, tratamentul implică doze mari de aciclovir și ganciclovir intravenos dacă se suspectează retinita cu citomegalovirus .

Alte boli oculare infecțioase

Ocazional , *P. jiroveci* poate afecta retina. Meningita - criptococică poate fi complicată de edem papilar. În special la persoanele care abuzează de medicamente intravenoase , *Candida albicans* și alte bacteriemii pot produce retinită. Uveita poate complica administrarea rifabutinei, în special atunci când nivelurile de rifabutină sunt amplificate prin administrarea concomitentă de macrolide și inhibitori de protează inhibitoare (PI).

BOLI DE PIELE

Este important să se recunoască bolile de piele în timpul infecției cu HIV . Apariția unei noi erupții cutanate necesită adesea acțiuni imediate (vezi tabelul 17.15). De exemplu, leziunile acneiforme noi, însoțite de febră, sugerează o infecție primară cu HIV . Apariția unei erupții maculopapulare pe tot corpul indică o reacție la medicament. Noile focare de leziuni maculare, papulare, pustulare sau veziculare pot reprezenta prima manifestare a unei infecții oportuniste. Chiar și bolile benigne de piele pot avea un impact psihologic semnificativ atunci când dezvăluie lumii exterioare

Cuadro 17.15. Enfermedades en la piel en el VIH

Enfermedad	Signos y síntomas	Diagnóstico	Tratamiento	Comentarios
Infección aguda por VIH	Máculas rojizas en el tronco, la cara, las palmas de las manos y las plantas de los pies	Elevación de la viremia y la antigenemia P24	HAART	Las pruebas de exploración estándar para el VIH incluso pueden ser negativas
Leucoplaquia oral	Placas blancuzcas en el aspecto lateral de la lengua	Aspecto clínico	No hay tratamiento	Relacionada con una inmunodeficiencia en progreso
Sarcoma de Kaposi (resultado del HHV8)	Máculas, pápulas o nódulos de color morado a azul oscuro; el edema y las úlceras son posibles	Inspección e histología	HAART; tratamiento local; crioterapia, radioterapia y quimioterapia sistémica	
Angiomatosis bacilar *(Bartonella henselae)*	Pápula o nódulo rojo a violeta	Histología (el cultivo es difícil)	Antibióticos (macrólidos, quinolonas y tetraciclinas)	Rara, relacionada con una inmunodeficiencia avanzada
Herpes zoster	Vesículas en una superficie roja, necrosis, distribución dermatómica	A través de la inspección, probablemente se confirma con el cultivo y la inmunofluorescencia	Valaciclovir o famciclovir o aciclovir orales; en casos graves, aciclovir IV	Las formas crónica y diseminada son posibles en la inmunodeficiencia avanzada
Dermatitis seborreica (moho, *¿Malassezia?)*	Placas rojas y escamosas en la cara y el tronco	Inspección	Cetoconazol tópico	Prevalencia >30%
Condilomata agudo	Pápulas que parecen verrugas como cresta de gallo	Inspección o histología y clasificación del HPV	Curetaje, podofilina, electrocoagulación o láser	Trátese al compañero sexual al mismo tiempo
Molluscum contagiosum (virus de viruela)	Pápulas umbilicadas	Inspección e histología	Curetaje o electrocoagulación	
Herpes simple	Vesículas dolorosas o úlceras que pueden hacerse muy grandes	Inspección, cultivo e inmunofluorescencia	Valaciclovir o famciclovir; probablemente aciclovir IV	Las lesiones son principalmente perianales, vulvares o peribucales
Prurigo nodularis	Pápulas escamosas aisladas que producen mucha comezón	Histología	Tratamiento sintomático	Probablemente con irradiación UV

HHV8 = herpesvirus humano 8; HPV = virus del papiloma humano; UV = ultravioleta.

statutul HIV al pacientului .

Infecția primară cu HIV

Infecția primară cu HIV produce macule sau papule eritematoase cu margini bine definite , afectate și o distribuție simetrică pe partea din față și din spate a trunchiului, feței și , uneori, pe palme și tălpi . Leziunile cutanate nu provoacă mâncărime sau durere. Acestea seamănă cu pitiriazisul Gilbert sau cu leziunile sifilisului secundar, care sunt principalele diagnostice diferențiale . Alte diagnostice diferențiale includ exantemul viral rezultat din virusul Epstein - Barr, CMV , rubeolă sau o reacție toxică sau alergică la medicamente . Leziunile persistă aproximativ 2 săptămâni și apoi se remită spontan . Mai rar, sunt prezente

ulcere mucoase dureroase (Figura 17.1).

Boli oportuniste cu afectarea mucoaselor sau a pielii

HERPES

SIMPLEX CRONIC

La pacienții cu imunocompromisie severă, virusul herpes simplex tip I sau II poate provoca ulcerații genitale, perianale sau periorale persistente . Deși herpesul simplex este de departe cel mai probabil agent cauzal, diagnosticul - diferențial este larg, incluzând infecții fungice , micobacterii, CMV, virusul varicelo - zosterian și tumori maligne ale pielii . Confirmarea se obține prin biopsie și imunofluorescență sau prin cultură virală . Tratamentul preferat este de 500 mg de valaciclovir sau 125 mg de famciclovir de două ori pe zi. Herpesul simplex poate deveni rezistent la aciclovir și derivații săi, necesitând astfel un tratament alternativ cu foscarnet.

HERPES ZOSTER

Herpesul zoster, cauzat de reactivarea virusului varicelo - zosterian , apare de aproape 20 de ori mai frecvent la persoanele HIV- pozitive decât la persoanele HIV- negative de aceeași vârstă, iar afecțiunea poate apărea în orice stadiu al imunosupresiei. La pacienții cu imunosupresie severă , herpesul zoster se poate răspândi dincolo de unul sau doi dermatomi, producând leziuni atipice, ulcerate și dureroase, dificil de tratat . În cazurile în care leziunile cutanate sunt atipice , biopsia directă cu imunofluorescență stabilește diagnosticul. În special în cazurile de imunosupresie severă , este indicat tratamentul: se utilizează 1 g de valaciclovir la fiecare 8 ore sau 500 mg de famciclovir de două ori pe zi. La pacienții cu imunosupresie severă , poate fi preferat aciclovir intravenos .

SARCOMUL K. APOSI

Sarcomul Kaposi este o tumoră foarte neobișnuită. Infecția cu un virus [virusul herpes uman 8 (HHV8)] este o condiție necesară, dar nu suficientă. Sarcomul Kaposi apare la pacienții seropozitivi pentru HHV8 și care prezintă grade variate de imunosupresie. Foarte des , sarcomul Kaposi este multifocal de la început . Nu au fost descrise anomalii cariotipice. Leziunile seamănă mai degrabă cu hipoplazia reactivă decât cu malignități tipice. În Statele Unite și Europa, sarcomul Kaposi este o boală primară a pacienților care au dobândit infecția cu HIV prin contact homosexual . Deși pot apărea cazuri la pacienți cu număr aproape normal de cD4 , SUPRESIA crește **considerabil** riscul.

Leziunile sarcomului Kaposi sunt macule, papule sau noduli cu o culoare violetă caracteristică. Locurile preferate sunt extremitățile, vârful nasului și palatul . Adesea , leziunile progresează lent și sunt nedureroase. În cazuri rare, sarcomul Kaposi poate avea o evoluție agresivă , cu leziuni nodulare ulcerate ; edeme la nivelul extremităților; și afectare gastrointestinală și pulmonară . Sarcomul Kaposi este recunoscut...

PUNCTE CHEIE

Despre sarcomul Kaposi

1. Este înrudit cu herpesvirusul uman 8; în Statele Unite și Europa se găsește în principal la bărbații homosexuali infectați cu HIV.
2. Se manifestă sub formă de macule, papule sau noduli de o culoare violet distinctă, de obicei pe extremități , vârful nasului și palat.
3. Boala este ocazional agresivă, cu edeme la nivelul extremităților și afectare gastrointestinală și pulmonară.
4. Examenul histopatologic evidențiază proliferare vasculară și celule fusiforme.
5. Poate fi rezistent la terapie.
   a) HAART induce adesea remisiuni.
   b) Pentru afecțiuni locale, se poate utiliza crioterapia sau radioterapia.
   c) În boala severă, se preferă doxorubicina liposomală sau vincristină plus bleomicină sau un interferon-α.

ușor; în caz de dubiu, o biopsie cutanată care arată proliferare vasculară și celule fusiforme oferă diagnosticul .

Incidența și severitatea sarcomului Kaposi sunt influențate favorabil de HAART , care a devenit tratamentul principal. Dacă leziunile persistă sau se măresc , se recomandă tratamentul local cu crioterapie și radioterapie . Tratamentul sistemic este necesar în cazurile cu edem al extremităților, organelor genitale sau feței, sau în cazurile de afectare viscerală masivă.

Mulți agenți...

Agenții chimioterapeutici produc remisiuni, dar acestea rareori durează mult timp. Datorită efectelor secundare relativ puține și a eficacității bune, preparatele lipozomale de doxorubicină , utilizate în doză de 40 mg/m² , sunt o alegere populară. **Dozele administrate** la fiecare 2 până la 3 săptămâni sunt în prezent populare . Combinația de 10 mg/ m² Bleomicina și 2 mg de vincristină sunt, de asemenea, eficiente, pe lângă interferon-α administrat intravenos în doze mari (până la 50 * 10 ⁶ (U cinci zile pe săptămână) la pacienții cu un număr de CD4 peste 200 /pm ³.

Angiomatoza bacilară este cauzată de *Bartonella* henselae , agentul responsabil pentru limforeticuloza benignă (vezi *Capitolul* 13). În infecția cu HIV , *B. henselae produce* papule și noduli de culoare roșie până la violet . Acestea apar în număr variabil, sunt nedureroase și pot fi ulcerate. Pacienții sunt de obicei febrili și sever imunosupresați. Ficatul („pelioză hepatică") și osul pot fi afectate.

O biopsie cu colorare impregnată cu argint poate evidenția prezența *Bartonella* și poate diferența boala de sarcomul - Kaposi . Este disponibil și un test serologic . Este necesar un tratament prelungit cu claritromicină 500 mg de două ori pe zi, azitromicină 250 mg zilnic sau ciprofloxacină 500 mg

de două ori pe zi.

DERMATITĂ SEBOREICĂ

Dermatita seboreică este frecventă în populația generală . Cu toate acestea , la pacienții infectați cu HIV, boala este deosebit de severă. Pe față (nas, între sprâncene), scalp și stern apar plăci roșiatice acoperite cu scuame mici . Cremele și șampoanele care conțin ketoconazol sunt eficiente.

MOLUSCUM CONTAGIOSUM

Leziunile cauzate de molluscum contagiosum sunt cauzate de poxvirus. Papule sau noduli multipli , nedureroși, de culoarea pielii, umbilicalați , apar în special pe față și pe organele genitale. La pacienții imunocompromiși , aceștia pot persista timp de luni de zile și pot deveni extrem de numeroși. Leziunile pot fi distruse prin chiuretaj, electrocoagulare sau crioterapie. Cidofovirul poate fi eficient în cazurile severe .

Reacții la medicamente

Erupțiile medicamentoase sunt frecvente în timpul infecției cu HIV și pot constitui o urgență. Conjunctivita sau leziunile mucoasei orale, eritrodermia generalizată și descuamarea pielii sunt alarmante ; aceste semne necesită spitalizare și consultarea unui specialist . Cu toate acestea , erupțiile medicamentoase sunt mai adesea ușoare și se remită la întreruperea medicației (în special în cazul reacțiilor precoce la efavirenz și nevirapină) . Deoarece tratamentele - alternative au adesea dezavantaje , trebuie depuse toate eforturile pentru a trata complet erupțiile medicamentoase non - severe .

Boli de piele agravate de HIV

Multe afecțiuni comune ale pielii (de exemplu , piele uscată , psoriazis , reacții la înțepături de insecte)

PUNCTE CHEIE

În ceea ce privește erupțiile medicamentoase la pacienții infectați cu HIV

1. Conjunctivita, leziunile mucoasei orale, eritrodermia și dezlipirea pielii sunt semne de avertizare.
2. „Tratați complet chiar și cele mai ușoare erupții cutanate cu medicamente. Mușcăturile de țânțari și dermatofitoza apar mai severe la pacienții care au și infecție cu HIV."

BOLI CU TRANSMITERE SEXUALĂ

Apariția bolilor cu transmitere sexuală (vezi și capitolul 9) la un pacient HIV- pozitiv este o reamintire a practicilor sexuale nesigure și uneori întărește mesajele educaționale despre necesitatea prevenirii transmiterii HIV .

Sifilis

persoanele infectate cu HIV a fost subiectul multor controverse. Contrar opiniei populare , testele serologice pentru sifilis sunt la fel de valide atât la persoanele infectate cu HIV, cât și la populația neinfectată . Schemele de tratament recomandate sunt de $2{,}4 \times 10^6$ Injecții intramusculare cu penicilină benzatinică în săptămânile 0, 1 și 2 în cazurile de sifilis secundar sau terțiar latent și o cură prelungită de penicilină intravenoasă în doze mari sau ceftriaxonă în cazurile de suspiciune de neurosifilis.

LECTURI SUGESTIATE

Unele dintre cele mai bune (și cu siguranță cele mai actualizate) resurse pot fi accesate prin intermediul internetului.

General

Universitatea din California-San Francisco. HIV InSite [pagină web]. San Francisco, California: UCSF; 2007. [Disponibil online la: http://hivinsite.ucsf.edu/InSite; citat.]

Medscape. HIV/SIDA [pagină web]. New York, NY 2007: Medscape; fără date. [Disponibil online la: http://medscape.com/hiv; citat.]

Interacțiuni medicamentoase

Universitatea din Liverpool. Grupul de Farmacologie HIV din Liverpool www.hiv-druginteractions.org Pagina principală [site web]. Liverpool, Marea Britanie: Universitatea din Liverpool; 2007- [Disponibil online la: http://www.hiv-druginteractions.org ; citat.]

Epidemiologie

Națiunile Unite, Programul comun al ONU privind HIV/SIDA. Pagina principală [Pagină web]. Geneva, Elveția: UNAIDS; 2007. [Disponibil online la: http://www.unaids.org; citat.]

Ghiduri de tratament actualizate

Statele Unite, Departamentul de Sănătate și Servicii Umane. AIDSinfo, ghiduri clinice. Rockville, MD: DHHS;2007. [Disponibil online la: http://aidsinfo.nih.gov/Guidelines/Default.aspx?

Index alfabetic

Numerele de pagină marcate cu *f* indică figurile, cele marcate cu *c* indică imaginile .

LA
Abacavir, 407, 408 *c*
Abces
cerebral, 157-163
caracteristici clinice , 159-160 studiu de caz , 157 deficite neurologice , 160
diagnostic *c* , 160
puncție lombară , 161
imagistică prin rezonanță magnetică (IRM), 160-161 tomografie computerizată , 160 microbiologie , 158-159
oaspete imunodeficient , 158-159 imigranți, 158-159
patogeneză , 157-158
răspândire directă , 157-158 răspândire hematogenă , 158 severitate posibilă, 157
prevalență, 157 tratament, 161-163
antibiotice , 161-162 intervenție chirurgicală , 162
glucocorticoizi, 162-163 în piele, 260 *c* , 268-269 epidural, 163 epidural spinal, 164-165
hepatic , 214-215
sunt bico , 214
caracteristici clinice , 215 diagnostic , 215 microbiologie , 214 patogeneză , 214 severitate posibilă , 215 tratament, 215
intracranian, 163
epidurală și subdurală, 163 miocardică , 181 orbitală, 135 pancreatică , 215-216
perivalvulară, 181 pulmonară, 85
Abuzul de droguri și riscul de hepatită C, 228
Aciclovir, 49-53, 51 *c* , 368, 381
Acid lactic , 61
Acid lipoteichoic, 58
Acid para- *aminosalicilic* , 111c
Acidoză metabolică , 61
Actinomicoză, 99
Actinomyces israelii, 99
Limfadenopatie inghinală , 247-248
Adenovirus, 121 *c,* 185, 205
Adenovirusuri enterice , 205 Agamaglobulinemie, 152 Agenți
antifungice , 42-49 amfotericină B, 42-45
anidulafungină, 47-48 azoli, 45-47
caspofungină, 47-48 doză, 43 *c* flucitozină, 48-49 toxicități, 43 *c* delta, 227 gripă virală, 56
Alanin aminotransferază (ALT), 219 Albendazol, 298-299 *c*
Alcaloză respiratorie, 61
Alfavirus, 155 *c*
ALT (alanin aminotransferază), 219
Tulburări acido- bazice în sindromul septic , 61
Amantadina, 52 *c* , 56, 378
Amblyomma americanum, 337
Amebiaza, 205-207
caracteristici clinice , 206
ciclul de viață, 205-206
diagnostic , 206-207 epidemiologie , 205-206
tratament, 207
Academia Americană *de Pediatrie ,* 130
Amikacină, 24 *c* , 111 *c* , 391 *c* Aminoglicozide , 23-27
doză, 24 *c*
Spectru de activitate, 26-27 farmacocinetică , 23-26 nefrotoxicitate , 23 organisme sensibile, 24 *ototoxicitate* , 23 pacienți neutropenici , 391 *chimie* și mecanisme de acțiune , 23 recomandări de tratament, 26-27 aminopeniciline, 15
aminotransferaze, 219 amoxicilină, 14 *c* , 15
doză, 14 *c*
spectru antimicrobian, 15 recomandări de tratament, 15 artrită cronică , 327 *c*
Ancylostoma duodenale, 309-310
Anemie aplastică , 301 Anevrisme, 177 micotică , 177
Amfotericină B, 42-45, 298 *c* deoxicolic , 391 c *lipozomal* , 391 *c*
Angiomatoză bacilară, 343, 433-434
Anidulafungină, 47-48
Anopheles funestis, 289 *Anopheles gambiae,* 289
Anchilostome, 298 *c*
caracteristici clinice , 310 ciclu de viață, 309-310 al lumii noi, 309-310 al lumii vechi, 309-310 diagnostic , 310 epidemiologie , 309-310
prevalență, 309-310 tratament, 310
Antibiotice , 11-41. *Vezi și medicamente specifice*
enfermedad de Lyme, 326, 327*c*
leptospirosis, 327*c* otitis media, 128*c*, 131
sinusitis, 128*c*, 137
Amoxicilina-clavulanato, 14*c*, 128*c*, 137, 238*c*, 261*c*, 391*c*
Ampicilina, 15
dosis, 14*c*
espectro antimicrobiano, 15 recomendaciones de tratamiento, 15 endocarditis infecciosa, 178*c* meningitis bacteriana, 147*c* pielonefritis, 238*c*
Ampicilina-sulbactam, 14*t*, 261*c* Ampolla, 262
Amprenavir, 408*c*
Anaplasma, 327*c*
Anaplasma phagocytophilum, 331, 336-337, 338*f*

și clase de aminoglicozide , 23-27 *antibiogramă* , 9
f p - lactamice , 3 , 11-13
Chimie și mecanisme de acțiune , 11-12
toxicități, 12-13, 12 *c*
Antibiotice *(continuare) clindamicină, 31-32 cloramfenicol* , 34-35 daptomicină, 39-40 degradare sau modificare , 3 doze, 4-5 spectru de activitate, 8 *c* streptogramine, 38-39 glicopeptide , 27-29 doze, 28 *c* spectru antimicrobian, 29 farmacocinetică , 27 chimie și mecanisme de acțiune , 27 recomandări de tratament, 29 toxicitate, 27 infecții specifice
abces cerebral, 161-162 diaree bacteriană, 198-200 endocardită infecțioasă, 177-180
boli cu transmitere sexuală (BTS), 242-244 *c*
fasciită necrozantă, infecții 262-263
leziuni intravasculare legate de catetere , 184-185
tract urinar (ITU), 237-239 meningită bacteriană, 146-148 sindrom septic , 62-63
sinuzită, 137 zoonotică , 327-328 *c* macrolide , 29-31 metronidazol, 40 micafungină, 47-48
carbapenemas, 22
cefalosporinas, 18-21
cetólidos, 29-31

modificare enzimatică , 3 monobactame , 21-22 oxazolidone, 37-38 peniciline , 13-18 chinolone, 35-37 rezistență microbiană, 2-4 sulfonamide, 40-42 terapie antiinfecțioasă, 6-10 tetracicline, 32-34 toxicități, 25 *c* trimetoprim, 40-42
Anticorpi creatin kinază, 185-186 Antigene , H, 194
Nuclear viral Epstein-Barr (EBNA), 370 O, 194 de protecție, 351
Antrax , 350-356 caracteristici clinice , 351-354 studiu de caz, 351-352 cutanat , 352-353 diagnostic , 354-355 epidemiologie , 351 gastrointestinal, 354 inhalare , 353-354 microbiologie , 351 patogeneză , 351 profilaxie, 355-356 tratament, 355, 356 *c*
Arahnoide, 139 Arbovirusuri, 155 *c*
SDRA (sindromul de detresă respiratorie la adulți), 61-62
Arme biologice , 349
ARN (necroză retiniană acută), 430
Artemisinină, 294
Arterită, 251
Artralgii, 172
Artrită cronică , tratament, 327 *boala* Lyme , 285 purulentă, 287 septică , 284-286 bruceloză, 345 caracteristici clinice , 284 studiu de caz, 285 diagnostic , 284-285 factori predispozanți, 284-285 microbiologie , 284-285 patogeneză , 284-285 severitate posibilă, 284 tratament , 285
Ascaris, 298 *c,* 306
Aspartat aminotransferază (AST), 219 *Aspergillus,* 137, 387
Aspergiloză, 419 invazivă, 419
AST (aspartato aminotransferaza), 219 Astrovirus, 205
Atovacuona, 298 *c.*
Atovacuona-proguanil, 294
Azitromicină, 28 *c* , 29-31 dozaj, 28 *c* spectru antimicrobian, 31 farmacocinetică , 30-31 chimie și mecanism de acțiune , 29-30 recomandări de tratament, 31 babesioză, 298 *c* diaree bacteriană, 199 *c* boala limfatică cu Bartonella , *327* c *infecții cu Mycobacterium* , *414* c *sinuzită* , 137 toxicitate, 30
Azoli, 45-47
Aztreonam, 17c , 21-22, *147c* , *238c*

B.

Babesia, 296-297
Babesioză, 296-299 caracteristici clinice , 296-297 studiu de caz , 296-297 ciclu de viață, 296 diagnostic , 297-299 epidemiologie , 296 prevalență, 296 tratament, 297-299
Bacillus anthracis, 351
Bacillus cereus, 125
Bacitracină, 122
Bacteriemie, 58, 169-170
Bacterii
gram-negativ, 58 gram-pozitiv, 58-59
Bariera hematoencefalică, 18-19, 158
Bartonella henselae, 341-343 *Bartonella quintana,* 343-344 Benznidazol, 298 *c, 304* Biopsie hepatică , 169 *c* Bioterorism, 349-363
agenți biologici ideali , 349
antrax , 350-356 abordare de gestionare, 350 definiție , 349 ciumă, 357-358
severitate posibilă, 349
tularemie, 358-360 variolă, 360-363 p - lactamaze
antiseudomonal, 391 *c*
Limfom cu spectru extins (BLSE), 3 Bloc cardiac , tratament, 327 *c* Pompe de eflux, 4 *Borrelia burgdorferi* , 285, 297, 322-323 *Borrelia lonstari , 322 Bradicardie* , în sindromul septic , 61
Bronhopneumonie , 85 Bronhoscopie, 169 *c*
Brucella, 344-347 Bruceloză, 344-347
caracteristici clinice , 345-346 studiu de caz, 345 diagnostic , 346
patogeneza , 344-345 severitate posibilă, 344 tratament, 327-328 *c* , 346-347 *Brugia malayi,* 299 *c* , 317-319 *Brugia timori,* 317 Bubo , 357
Bunyavirus, 155 *c*

C.

Modificări
hemodinamică , în sindromul septic , 61
respirator, în sindromul septic , 61
Campylobacter, 192 *c* , 193-194, 422 Cancer de col uterin, 401 *c*
Candida , 387, 421
Candida albicans , 125, 169, 183, 422. *Candida krusei,* 169.
Candidoză, 401 *c* , 420-421 Capreomicină, 111 *c*
Carbapeneme, 22
doză, 21 *c*
Spectru de activitate, 22 pentru pacienții neutropenici , 391 *chimie* și farmacocinetică , 22 recomandări de tratament, 22 carboxipeniciline, 16-18 antrax, 353-354 antraxuri , 268 carcinoame
anal, 424
rectal, 423
Caspofungin, 47-48, 391 *c* Cat é teres, 182
uretrală, 169 *c*
Cefaclor, 17 *c* , 19 Cefadroxil, 260 *c* Cefalexină, 17 *c* , 260 *c* Cefalosporine, 18-21 alergie, 147
clostridie, 265 a patra generație , 20-21 doză, 17 *c*
endocardită, 177 infecții ale urechii, nasului și gâtului , 128 *c* , 137
organisme sensibile, 18 *c* osteomielită, 279 *c*
prima generație , 18-19 a doua generație , 19
sinuzită, 137 a treia generație , 19-20
Cefazolină, 17 *c* , 18-19, 178 *c* , 260 *c* Cefepimă, 20-21
doză, 17 *c*
otită externă, 128 *c*
pacienți neutropenici , 391 *c*
pielonefrită, 238 *c* s í ndrome s éptico , 63 *c*
Cefi xima, 17 *c* , 20 Cefotaxima, 17 *c* , 19-20, 128 *c* , 147 *c* Cefotet á n, 17 *c* , 19 Cefoxitin, 191 *cpi* , 191 *c* . 21 Cefpodoxima, 128 *c* Cefprozilo, 128 *c*
Cefradine, 17 *c*
Ceftazidimă, 17 *c* , 128 *c* , 147 *c*
Ceftriaxona, secolul al XVII- *lea* , 19-20
doză, 17c
Spectru antimicrobian, 19 recomandări de tratament, 19-20 bloc cardiac sau meningită, 327 *c* diaree bacteriană, 199 *c* endocardită infecțioasă, 178 c boala *Lyme , 327 c* epiglotită, 128 *c* leptospiroză, 327 *c* mastoidită, 128 *c* meningită bacteriană, 147 *c* pielonefrită, 238 *c* sindrom septic , 63 *c* sinuzită, 128 *c*
Cefuroximă, 17 *c* , 128 *c* , 327 *c*
acetil, 17 *c* , 326 Cecitate fluvială , 319
Celule
ucigași naturali (NK), 369-370
B, 185
CD4, 399-401
Kupff er, 330
T, 185, 369-370, 387-388
Celulită, 257-259
anaerobă non - clostridială , 259 studiu de caz, 258 clostridială, 259 diagnostic , 259
erizipel, 258-259
factori predispozanți, 258
orbital, 135
periorbital, 135
tratament, 259
Prevenirea *Bolilor* (CDC) , 246-247, 350 Periajul dinților, 169 *c*
Cerebrită, 158, 160
Ketoconazol, 45 de ani
Cetolide, 29-31
antimicrobian , 31 Farmacocinetică , 30-31 Organisme sensibile, 30 *Chimie* și mecanisme de acțiune , 29-31 Recomandări de tratament, 31 Toxicitate, 30
Chagoma, 303
Chancroid
caracteristici clinice , *tratament* 247 c , 244 *c*
insuficiență cardiacă congestivă), 180-181
Chlamydia pneumoniae , 96-97
Chlamydia psittaci , 69 – 70
Chlamydia trachomatis, 121, 240–241
Chlamydophila pneumoniae, 31
Șoc siptic , 58, 59–60
Cicloserină, *111c*
Cidofovir, 51c , 53-54, 362-363, 431
5-flucitozină (5-FC), 48–49
5-fluorouracil (5-FU), 48
Ciprofl oxacino, 35–37, 111 *c*
antimicrobian , 35-37 farmacocinetică , 35 recomandări de tratament, 35-37 agenți bacterieni bioteroriști, 356 *c* diaree bacteriană, 199 *c* endocardită infecțioasă, 179 *c* boala limfatică cauzată de Bartonella , 327 *c* infecții

mușcătură, 261 *c* tract urinar (ITU), 238 *c*
otită externă malignă, 128 c pacienți *neutropenici* , 391 *c* sindrom septic , 63 *c*
tuberculoză, 111 *c*
Chirurgie parodontală , 169 *c*
Cisticercoză, 313-314
caracteristici clinice , 313
ciclu de viață, 313 diagnostic , 313-314
epidemiologie , 313 severitate posibilă, 313
prevalență, 313 tratament, 299 *c* , 313-314
Cistită, 235
simptome , 234 *c*
tratament, 238 *c*
Cistoscopie, 169 *c*
Citocrom P450, 46
Citologii , 74
sângele periferic , 74-75
Citokine, 59
Claforin, secolul al XVII- *lea*
Claritromicină, 28 *c* , 29-31, 327 *c* , 356 *c*
Clindamicină, 28 *c* , 31-32
doză, 28 *c*
spectrul antimicrobian, 32 farmacocinetică , 32
Chimie și mecanisme de acțiune , 31-32
Recomandări de tratament, 32 Antrax , 356 *c*
Babesioză, 298 *c*
infecții ale pielii și țesuturilor moi, 260-261 *c*
osteomielită, 279 *c* toxoplasmoză cerebrală, 414 *c* toxicitate, 32
Clonorchis sinensis, 299 *c* , 317
Cloramfenicol, 34-35
doză, 28 *c*
spectru antimicrobian, 34-35 farmacocinetică , 34
qu í mica y mecanisme de acțiune , 34
recomandări de tratament, 34-35 meningită bacteriană, 147 *c* ciuma, 356 *c* rickettsiosis
exant é mica, 327 *c*
toxicitate, 34
Clorochină, 294-295
Clostridium difficile, 192c , 201-204
Clostridium septicum, 263-264
Clostridium sordellii, 263-264
Cloxacilină, 14 *c*
Coccidioides immitis, 388 Coccidioidomicoza, 116-118, 401 *c* , 419 Colangită, 216-217
caracteristici clinice , 216 diagnostic , 216-217 patogeneză , 216 tratament, 217
Colecistită, 216-217
caracteristici clinice , 216 diagnostic , 216-217 patogeneză , 216 tratament, 217
Colită cu citomegalovirus, 422-423 Colonoscopie, 169 *c*
Colchicină, 188
Concentrare
Concentrație inhibitorie minimă (CMI), 4-5;
Concentrație bactericidă mediană (CMB), 4-5;
Prezervative, utilizare, 398; Conjugare , 2;
Conjunctivită, 120-122
al érgica , 121
bacteriană, 121 caracteristici clinice , 120-121 chlamidiană, 121 diagnostic , 121-122
factori predispozanți, 120
micotic , 121
parazitar, 121
severitate posibilă, 120
toxic , 121

Conjunctivită *(continuare)*
tratament, 121-122
viral, 121
Număr de leucocite (WBC) : 145, 174, 325
Controlere de elită , 400
Coriomeningită limfocitară , 151
Corticosteroizi, 64-65, 371-372 *Corynebacterium,* 386
Corynebacterium diphtheriae, 127
Creatin fosfokinaza (CPK), 330
Criptococoză, 70, 401 *c* , 414 *c*
Criterii
Clinicile Centor , 127
Cados modificat de Duce, 175
Cryptococcus neoformans, 153, 388, 428-429
Cryptosporidium, 208-209, 423
LCR (lichid cefalorahidian), 139, 142, 146 *f*
Cvasi-specii, 228
Corpuri Guarnieri, 361
Culturi, 74
de sânge, 74, 174-175

D.
Dalfopristin, 38 de ani
Dapsone, 414 *c*
Daptomicină, 39-40
spectrul antimicrobian, 39-40 farmacocinetică , 39
Chimie și mecanisme de acțiune , 39
recomandări de tratament, 39-40 celulită severă, 260 *c* endocardită infecțioasă, 179 *c*
toxicitate, 39
Demență asociată cu HIV, 401 *c* , 426 *c*
Dermacentor andersoni, 332
Dermacentor variabilis, 332
Dermatită, 287
seboreic, 434
Debridare, 282
Cacarea asociată cu HIV, 401 *c* Dexametazonă, 148
Dializă peritoneală , 213-214
Diaree, 190-209
acut, 196
bacteriană, 190-200
Campylobacter , 193-194 caracteristici clinice , 196-198 studiu de caz , 191 diagnostic , 198
Escherichia coli, 193-194 patogeneză , 191-196
Campylobacter, 193-194
Escherichia coli, 193-194
Salmonella, 191-193
Shigella ,
Vibrio cholerae , 195–196
Vibrio parahaemolyticus, 196
Yersinia, 196
severitate posibilă, 190 prevenire , 200
Salmonella, 191-193
Shigella , 193 tratament, 198-200 *Vibrio cholerae ,* 195-196 *Vibrio parahaemolyticus,* 196 *Yersinia* , 196
cronică , 205-209 oaspeți imunodeficienți , 208-209
parazitar, 205-208
gazde imunodeficiente , 208-209
infecție cu HIV, 422-423 parazitară, 205-208
amebiază, 205-207 giardiază, 207-208
severitate posibilă, 190
Adenovirus enteric , 205 astrovirus, 205 caracteristici clinice , 205 studiu de caz, 205 diagnostic , 205 epidemiologie , 204-205 norovirus, 204 patogeneză , 204-205 severitate posibilă, 204 rotavirus, 204-205 tratament, 205 viral, 204-205
legat de antibiotice , 200-204
caracteristici clinice , 201-202
diagnostic , 202-203 epidemiologie , 201 microbiologie , 201 patogeneză , 201 severitate posibilă, 200 prevenție , 203 tratament, 203
viral, 204-205 adenovirus enteric , 205
astrovirus, 205 caracteristici clinice , 205 studiu de caz, 205 diagnostic , 205 epidemiologie , 204-205 norovirus, 204 patogeneză , 204-205 severitate posibilă, 204 rotavirus, 204-205 tratament, 205
Dicloxacilină, 14 *c* , 260 *c* Didanozină, 408 *c*
Dietilcarbamazină, 299 *c*
Difterie-pertussis- tetanus (DPT), vaccin, 270
Dilatație uretrală , 169 *c*
Dirofilarioză, 319
canin, 319
Disfuncție renală , 177
Dispozitiv de irigare orală, 169 c Disurie , 234
Durere
înapoi, 172
scăzut, 172
piept, 83-84
Donovanoză
caracteristici clinice , 247 c
tratament, 244 *c*
Dozaj, 4-5
Doxiciclină, 28 *c* , 33
doză, 28 *c*
spectru antimicrobian, 33
farmacocinetică , 33 recomandări de tratament, 33 agenți bacterieni bioteroriști, 356t diaree bacteriană, 199 *c*
boala Lyme, 326 infecții zoonotice , 327-328 *c* rickettsioză exantematoasă , 334
Drenaj chirurgical , 162
Drotrecogin alfa, 65 de ani
Dura mater, 139

ȘI
E. coli
enteroagregativ, 194 enterohemoragic , 194-195 enteroinvaziv, 194-195 enteropatogen , 194 enterotoxigen , 194
VBS. *Vezi infecția* cu virusul Epstein- *Barr* (EBV)
Eczemă, 380
Echinococcus granulosus, 299t , 311-313
Echinococcus multilocularis, 299c, 311-313
Ecocardiografie , 175
transesofagian (ETE), 175
transtoracic (TTE) , 175
Efavirenz, 408 *c*
Efectul Venturi, 168
Ehrlichia, 331
Ehrlichia chaff ensis, 336-337
Ehrlichioză, 336-339
caracteristici clinice , 337-338
studiu de caz, 337-338 diagnostic , 338-339
epidemiologie , 336-337 patogeneză , 337
severitate posibilă, 336 tratament, 327 *c* , 338-339
Eikenella corrodens, 271
ELISA (test imunosorbent legat de enzime), 202, 325-326
Pistoane
pulmonar, 73
sistemic , 176-177
Empiem, 101-103
cauze, 101-102
caracteristici clinice , 102
fiziopatologie , 102
tratament, 102-103
Encefalită, 152-157
ecvin
Vest, 155 *cc.*
Venezuelan, 155 *i.Hr.*
Grupul din California, 155 *c*
herpes simplex, 380 infecție cu HIV, 426 *c*

Japoneză, 155 *î.Hr.*
Meningoencefalită criptococică , 153-154
Nilul de Vest, 155 *c* prin rabie, 155-156
severitate posibilă, 152
San Luis, 155 *s.C.*
viral, 154-157 caracteristici clinice , 155-156
studiu de caz , 154 diagnostic , 156
epidemiologie , 154-155 tratament, 156-157
Encefalopatia HIV , 425, 426 *c*
Encephalitozoon cuniculi, 423
Encephalitozoon intestinalis, 423 Endocardită, 346
bacteriană subacută (SBE), 69 infecțioasă, 167-181
caracteristici clinice , 171-174
fundal, 172
constatări de laborator, 174
constatări fizice , 172-173
studiu de caz, 171 complicații, 175-177
anevrisme micotice , 177
Cardiac , 175-176
embolii sistemice , 176-177 neurologice , 177
renală, 177
diagnostic , 174-175
criterii Duke modificate, 175 hemoculturi, 174-175 ecocardiografie , 175 epidemiologie , 167-168 fenomene embolice mai puțin frecvente , *173f* microbiologie , 170-171
patogeneză , 168-170
bacteriemie, 169-170
factori bacterieni, 168-169
factori ai gazdei , 168 severitate
posibilă, 167 prevenție , 181 prognostic , 181 tratament cu antibiotice , 177-180
chirurgie , 180-188
tromboză nonbacteriană (NBTE), 168
Endoftalmită, 125-126
postoperator acut , 125 caracteristici clinice , 126 cu keratită necontrolată, 125 diagnostic , 126
factori predispozanți, 125 hematogeni , 125
severitate posibilă, 125 posttraumatic , 125
tratament, 126
Endoscopie gastrointestinală superioară, 169 *c*
Endotoxemie, 58
Endotoxină, 58-59
Clismă, 169 *c*
cu bariu, 169 *c*
Boli
autoimună, 71-72
Brill-Zinsser, 335 caracteristici clinice , 323-325
cardiovasculare, 324 musculo-scheletice , 324-325 neurologice , 325 sistem nervos , 324
studiu de caz, 323 cerebrovasculare, 429 Chagas, 302-304
caracteristici clinice , 303
ciclu de viață, 303 diagnostic , 303-304
epidemiologie , 303 severitate posibilă, 302
prevalență, 303 tratament, 298 *c* , 304
diagnostic , 325-326 epidemiologie , 322 stadii, 323-325 gastrointestinal, în infecția cu HIV, 420-425
ficat , 423-425 candidoză, 420-421 cavitatea bucală și esofag , 420-423 leziuni cauzate de medicamente antiretrovirale, 423-425
esofagită, 422 hepatită virală, 423-425 leziuni ale glandelor salivare , 422 leucoplazie orală păroasă, 422 sarcom Kaposi, 422 ulcere bucale și stomatită aftoasă, 421
intestine subțiri și groase, 422-423 diaree, 422-423 limfom, 423
Sarcomul Kaposi, 423 tumori ale sistemului digestiv, 423 rect și anus, 423
gonoree diseminată , 286-287 caracteristici clinice , 286-287 diagnostic , 287
factori predispozanți, 286
patogeneză , 286
tratament, 242 *c , 287 granulomatoasă, 72*
inflamatorie pelvină , 241-246
caracteristici clinice , 245
diagnostic , 245-246 patogeneză , 241-245
tratament, 242-243 *infecții* limfatice cauzate de Bartonella *,* tratament, 327 *boala Lyme* , 322-328
infecții oculare, 120-126
conjunctivită, 120-122
endoftalmită, 125-126 infecții
cornean, 122-125
HIV, 430-431
necroză retiniană, 431
Alte infecții oculare, 431
retinită cu citomegalovirus, 430-431 retinopatie HIV, 430 patogeneză , 322-323 severitate posibilă, 322 prevenire , 326-328 Slim, 422
Still, 70-72 transmitere sexuală (BTS), 240-255 boală inflamatorie pelvină , 241 246
leziuni papulare genitourinare, 254-255 severitate posibilă, 240 sifilis , 248-254 tratament, 242-244 *ulcere* genitale , 246-248 uretrită, 240-241 tratament, 326 Weil, 330
Test imunosorbent legat de enzime (ELISA), 202, 325-326
Entamoeba dispar, 207 *Entamoeba histolytica,* 205-207 *Entamoeba moshkovskii,* 207 *Enterobius,* 298t, 306-307 Enterococi rezistenți la vancomicină (ERV), 38, 387 Enterocolită, 196-197
Enterocytozoon bieneusi, 423 Enterovirus, 121 *c* , 185 Epiglotită, 129 severitate posibilă, 129 terapie cu antibiotice , 128 *c* Echinocandine, 47-48
Echinococoză, 311-313 caracteristici clinice , 312
studiu de caz , 312 ciclu de viață, 311-312
diagnostic , 312-313 epidemiologie , 311-312
severitate posibilă, 311 prevalență, 311-312
tratament, 299 *c* , 312-313 Ergosteroli, 42
Erizipel, 258-259 Eritem migrator, 323-324
Eritromicină, 28 *c* , 29-31, 122, 128 *c* , 260 *c*
Ertapenem, 22, 260 *c* Erupție cutanată , 381
Erupție variceliformă Kaposi, 366 Frisoane , 84
Esofagită , 422 Splenomegalie, 343 Sporotricoză, 269 Sporozoiți , 289 Spută, 86-88 Schistosomioză, 314-317 Caracteristici clinice , 315-316 Studiu de caz , 315 Ciclu de viață, 314-315 Diagnostic , 316 Epidemiologie , 314-315 Prevalență, 314-315 Tratament, 299 *c* , 316-317 Statine, 39
Stavudină, 408 *c*
Stibogluconat de sodiu , 298 *c*
Stomatită, 421
Boala febrei aftoase, 421
Streptococi de grup A (GAS), 127, 256
Streptogramine, 38-39
spectrul antimicrobian, 39 farmacocinetică , 39
Chimie și mecanisme de acțiune , 38 toxicitate, 38-39
Streptomicină, 24 *c* , 111 *c* , 356 *c*
Studii de caz
abces cerebral, 157
antrax , 351-352 artrită septică , 285
babesioză, 296-297 bruceloză, 345 celulită, 258 diaree
bacteriană, 191 virală, 205 ehrlichioză, 337-338 encefalită virală, 154 endocardită infecțioasă, 171 boli
Lyme, 323 oportuniști HIV, 412-413 Still, 70-71 echinococoză, 312 schistosomioză, 315 fasciită necrozantă, 261-262 febră de origine nedeterminată (FUO), 68-69, 70-71
gazde imunodeficiente , 385 infecții
articulații protetice , 283 corneene, 122
leziuni intravasculare legate de catetere , 181-182
Strongyloides , 307-308 tract urinar (ITU), 234 leptospiroză, 329 malarie, 292 mastoidită, 131 meningită
bacteriană, 143 virală, 150 mionecroză, 264 pneumonie
acut, 82-83
aspirație , 97-98
osteomielită hematogenă, 274-275
rickettsioză exantemică , 332-333 sindrom hantavirus pulmonar (HPS), 373 septică , 60-61 sinuzită, 133-134 terapie antiinfecțioasă, 10 tuberculoză, 103-104 varicelă, 367-368
virus Epstein-Barr (EBV), 369
Etambutol, *111c*
Etionamidă, *111c*
Erupție cutanată asociată cu căpușele sudice (STARI), 322
Exotoxină pirogenă streptococică A (SPEA), 59
Exotoxine, 351
Explorarea galiului , 415

F

Factori
necroză tumorală alfa (TNF-alfa), în sindromul septic , 59

letal, 351
secretat, 58-59
Insuficiență cardiacă congestivă (ICC), 180-181
Famciclovir, 49-53, 51 *c* , 381
Faringită, 127-129
terapie cu antibiotice , 128 *caracteristici* clinice , 127-129 diagnostic , 127 severitate posibilă , 127 tratament, 127
Fasciola hepatica, 299 *c* , 317
Fasceită necrozantă, 259-263
caracteristici clinice , 261-262 studiu de caz, 261-262 cervical, 261 diagnostic , 261-262 la pacienții diabetici , 261 factori predispozanți, 259-261 gangrena Fournier, 261 tipuri, 261 tratament, 262-263
Fenitoină , 72
Fenotip virtual, 404
Fibroză chistică , 133
Febră, 66-78
beneficii, 66
din cauza medicamentelor, 72-73 efecte nocive , 66-67 endocardită infecțioasă, 172-173 enterică , 197 hemoglobină urică , 293 Katayama, 313-314, 316 malarie, 292-293 mecanisme pentru prezentarea sa , 66 Mediterana , 72 Meningită bacteriană, 143
Origine nedeterminată (OZN), 67-77 context, 73 studiu de caz, 68-69, 70-71 cauze, 68-73 boală autoimună, 71-72 infecție , 69-70 neoplasm, 70-71 legat de medicamente, 72-73 definiție , 67-68 la pacienții infectați cu HIV, 76-77 examen fizic , 73 severitate posibilă, 67 prognostic , 76 teste de diagnostic , 74-76 citologie , 74 citologie a sângelui periferic , 74-75 culturi, 74 Studii imagistice, 75 proceduri invazive, 75-76 teste cutanate, 74 tratamente, 76 pacienți terapie intensivă, 77-78 neutropenic febril , 389-392 non - neutropenic febril, 392-393 Pel-Ebstein, 70 mușcătură de căpușă africană, 334 Q, 339-341
Caracteristici clinice , 340 Diagnostic , 340-341 Patogeneză , 339-340 Severitate posibilă, 339 Tratament, 327 *c* , 341 Quintana, 343 Simulată, 73 Sindrom septic , 60-61 Febră tifoidă , 197 Tratament, 67 și reglarea temperaturii, 66 Filarioză, 317-319 Asimptomatică , 318 Caracteristici clinice , 318 Ciclu de viață , 317-318 Diagnostic , 318 Epidemiologie , 317-318 Inflamatorie , 318 Loa loa, 121 *c Obstructivă,* 318 Prevalență, 317 tratament, 318-319
Fimbriae, 232 Flavivirus, 155 *c*
Flucitozină, 48-49 Flucloxacilină, 279 *c*
Fluconazol, 46-47, 414 *c* Fluorodeoxiglucoză, 75
Fluorochinolone pentru infecții microbiene, 122 infecții sinusale, 137
Foliculită, 266-267
Foscarnet, 51 *c* , 54-55, 423, 430-431 Fosfatază alcalină, 215, 219
Fotofobie, 151
Francisella tularensis, 358-360 Furunculosis, 267-268

G.

Ganciclovir, 51 *c* , 53, 430 gangrena Fournier, 261 gangrena streptococică . *Vezi fasciita necrozantă*
Căpușă, 332 *Amblyomma americanum ,* 337 căpușă de câine, 332
GAS (streptococi de grup A), 127, 256
Gastroenterită, 196-198
Gatifl oxacin, 35-37, 128 *c*
Gemifl oxacină, 37 Gentamicină, 24 *c* , 178 *c* , 199 *c* , 238 *c* , 279 *c* , 356 *c*
Giardia lamblia, 207-208
Giardioză, 207-208
caracteristici clinice , 208 ciclu de viață, 207-208 diagnostic , 208 epidemiologie , 207-208 tratament, 208
Ginecomastie, 45 Gingivostomatită, 379
Imunoglobulină *vaccinală* (VIG), 363
Glomerulonefrită, 177
Glucocorticoizi, 162-163 Deficit de glucoză-6-fosfat dehidrogenază (G6PD), 41
Cauciucuri, 251-252
Granulocite, 337
Gripă, 376-379
caracteristici clinice , 377 complicații, 377-378 diagnostic , 378 epidemiologie , 376-377 fiziopatologie , 377 grupuri de risc, 378-379 prevenție , 378-379 tratament, 378 vaccin împotriva, 378-379 virologie , 376-377

H

HAART (terapie antiretrovirală extrem de activă). *Vezi* Terapia antiretrovirală Hemaglutinină *, 376*
Hematurie, 177 Hemoglobinurie, 293
Hemoragie prin aschii la nivelul unghiilor , 173f
Heparină , 136
Hepatită
A, 220-222
caracteristici clinice , 219 c *,* 221-222 diagnostic , 221-222 epidemiologie , 220-221 patogeneză , 220-221 prevenție , 222 tratament, 222
B, 223-227
caracteristici clinice , 219 *c* , 224-225 cronică , 226-227 diagnostic , 224-225 epidemiologie , 223-224 infecție cu HIV, 423-425 patogeneză , 223 prevenție , 225-226 tratament, 225-226 virologie , 223
C, 228-229
caracteristici clinice , 219 *c* , 228-229 diagnostic , 228-229 epidemiologie , 228 infecție cu HIV, 228, 423-425 patogeneză , 228 prognostic , 229 tratament, 229 virologie a, 228
D, 227
D + B, 219 *c*
E, 219 *c* , 222-223 viral, 218-220 caracteristici clinice , 218-220 stadii , 218 severitate posibilă, 218
hepatizare gri , 81 roșu, 81
Herpes gladiator, 380 cronic simplex , 433 zoster, 433
Virusul herpes uman (HHV8), 433
Hidrocefalie, 313
Hidroxiclorochină, 327 *c Hiperbilirubinemie* , 39
Hipercapnie, 148 Hipernefrom, 70 Hipnozoiți , 289
Hipoglicorahie, 145 Hiponatremie, 156, 333
Hipotensiune arterială , în sindromul septic , 61
Histoplasma capsulatum, 114-116, 388
Histoplasmoză, 114-116
caracteristici clinice , 114-115 diagnostic , 115-116 în infecția cu HIV, 401 c *,* 419 epidemiologie , 114 febră, 70 patogeneză , 114 tratament, 116
Ciuperci, 385-386
HPS. *Vezi* Sindromul pulmonar cu hantavirus (*HPS)*
HPV (virusul papiloma uman), 254 HSV (virusul herpes simplex), 247 Gazde imunodeficiente, 384-394 . *Vezi De asemenea,* infecție cu virusul - imunodeficienței umane (HIV) , abces cerebral, 158-159 studiu de caz, 385 clasificare *,* 385 definiție , 384-385 diagnostic , 389-393 boli diareice cronice , 208-209 infecție cu citomegalovirus, 381-382 microbiologie , 386-387 bacterii, 386 ciuperci, 386-387 neutropenie, 385-394 patogeneză , 385-386 agenți patogeni la pacienți cu funcții suprimate ale celulelor T , 387-388 bacterii, 388 ciuperci, 388 virusuri, 388 severitate posibilă, 384 prevenție , 393-394 terapie antiinfecțioasă, 391 *c* transplant de măduvă spinală , 388-389
tratament, 389-393
pacient neutropenic febril, 389-392 pacient non - neutropenic febril, 392-393

Yo

Icter, 219, 293
interleukina 1), în sindromul septic , 59
Imipenem, 22, 260 *c* , 279 *c* , 356 *c* , 391 *c*
Imipenem-cilastatin, 238 *c* Imp é tigo, 266
Indinavir, 408 *c* Infecții ale articulațiilor prostatei , 283-284 Caracteristici clinice , 283 Studiu de caz , 283 Diagnostic , 283 Microbiologie , 283

Patogeneză , 283 Tratament, 283-284 Artrită septică , 284-286 Abcese cutanate, 268-269 Boli cu transmitere sexuală (BTS), 240-245 Infecții ale tractului urinar (ITU), 231-239 Sifilis, 248-254 Sinuzită, 132-137 Tract urinar, 232 Tularemie, 358-360
bacterian, 336-339. *Vezi și infecții specifice*
abces
cerebrală, 157-163 hepatică , 214-215
antibiotice , 11-41 antrax , 350-356
proteze articulare , 283-284 *Bartonella, 341-344 bruceloză, 344-347 celulită, 257-259 conjunctivită, 121 corneană, 121 diaree, 190-200 endocardită infecțioasă, 167-181 endoftalmită, 125-126 boala Lyme, 322-328 rickettsioze, 331-334* rickettsioză
exantematoasă , 334-335 tifos, 335-336
epiglotită, 129 faringită, 127-129 fasciită necrozantă, 259-263 febră de origine nedeterminată (FUO), 69-70
Febră Q, 339-341 foliculită, 266-267
furunculoză, 267-268 răni prin mușcături, 270-271 arsuri, 265-266 gazdă
imunodeficientă, 386 impetigo , 266

Infecții bacteriene intravasculare legate de cateter *(continuare)* , 181-185
leptospiroza, 328-331 mastoidita, 131-132
meningita, 140-150 mionecroza, 263-265
neutropenie, 385 osteomielita, 273-283
otita
extern, 130 mediu, 130-131 pericardită, 186-188 peritonită, 210-214 ciumă, 357-358 prostatită, 239-240 ulcer peptic asociat cu *Helicobacter pylori ,* 217-218
Bartonella , 341-344 angiomatoză bacilară, 343 bacteriemie, 343 caracteristici clinice , 342 diagnostic , 343-344 epidemiologie , 341 limforeticuloză benignă, 342-343 patogeneză , 341-342 tratament, 344
intravasculară legată de cateter , 181-185
miocardită, 185-186
pericardită, 186-188
citomegalovirus (CMV), 381-382 caracteristici clinice , 381 diagnostic , 381-382 în infecția cu HIV, 401 c , *414* c , 429 în suprimarea funcțiilor celulelor T , 388
fiziopatologie , 381 tratament, 53, 382
conjunctivită, 121
cornean, 122-125
Bacterian, 123 Caracteristici clinice , 122 Studiu de caz , 122 Diagnostic , 123-124 Factori predispozanți, 122 Herpes simplex, 380 Fungic , 123 Severitate posibilă, 122 Protozoar, 123 Tratament, 124-125 Viral, 123
Coxiella burnetii , 339-341
diaree, 204-205
encefalită, 154-157
Virusul Epstein-Barr (EBV), 369-372 caracteristici clinice , 369-370 studiu de caz , 369 complicații, 370 diagnostic , 370-371 epidemiologie , 369
Fiziopatologie , 369-370 Teste serologice , 371 Tratament , 371-373 Leucoplazie orală păroasă, 372 Mononucleoză infecțioasă, 371-372 Sindrom de oboseală cronică , 372
Erysipelothrix , 269 *Escherichia coli ,* 194-195
diaree bacteriană, 194-195 enteroagregativă, 194 enterohemoragică , 194-195 enteroinvazivă, 195 enteropatogenă , 194 enterotoxigenă , 194 epidemiologie , 192 *sepsis* , 58 tract urinar, 232 faringită, 127-129 gât, 126-129 gripă, 376-379 *Haemophilus influenzae ,* 94 conjunctivită, 121 *epiglotită* , 129 meningită, 141 pneumonie , 94
helminți în țesuturi, 310-319 cisticercoză, 313-314 dirofilarioză, 319 echinococoză, 311-313 schistosomioză, 314-317 filarioză, 317-319 loiază, 319 oncocercoză, 319 trematode, 317 trichinoză, 310-311 hepatită, 218-229 herpes simplex (HSV), 379-381 caracteristici clinice , 379-380 complicații , 380 conjunctivită , 121 *c* diagnostic , 380-381 epidemiologie , 379 fiziopatologie , 379-380 infecție cu HIV, 401 c , 433 tratament, 243-244 *c* , 381 ulcere , 247 *c.*
gazdă imunodeficientă , 388
intraabdominal, 209-229 abces
hepatică , 214-215 pancreatică , 215-216 colangită, 216-217 colecistită, 216-217 hepatită virală, 218-229 peritonită, 210-214 ulcer peptic asociat cu *Helicobacter pylori , 217-218 ulcer*
intravascular asociat cu cateterul , 181-185
caracteristici clinice , 183-184 studiu de caz, 181-182 diagnostic , 183-184 epidemiologie , 182
patogeneză , 182-183 severitate *posibilă* , 181 tratament, 184-185
meningită, 150-152 fungică . Vezi și *infecții specifice aspergiloză invazivă* , 419 candidoză, 420-421 coccidioidomicoză, 419 conjunctivită, 121 corneană, 123 endoftalmită, 125-126 foliculită, 266-267 histoplasmoză, 419 gazdă imunodeficientă, 385-386
intravasculară legată de cateter , 183
meningoencefalită criptococică , 153-154 sinuzită, 137
terapie medicamentoasă, 42-49
miocardită, 185-186 moluscum contagiosum, 434 pneumonie , 378 ureche , 130-132
mastoidita, 131-132
otită
extern, 130 mijlociu, 130-131
parazitar, 288-319 helminți tisulari și sanguini, 310-319 cisticercoză, 313-314 dirofilarioză, 319 echinococoză, 311-313 schistosomioză, 314-317 filarioză, 317-319 loiază, 319 oncocercoză, 319 trichinoză, 310-311
Helminți intestinali, 304-310 dobândiți prin ingestie, 305-307 dobândiți prin penetrare cutanată, 307-310
protozoare tisulare, 300-304; complexul *Trypanosoma brucei ,* 304; boala Chagas, 302-304; leishmanioză, 300-302
protozoare din sânge , 288-299
babesioză, 296-299 malarie, 288-295
pericardită, 186-188 piele și țesuturi moi, 256-271
abcese cutanate, 267-269 carbunculi , 268 celulită, 257-259 clasificare , 256-257
în infecția cu HIV, 431-434 angiomatoză bacilară, 433-434 dermatită seboreică, 434 herpes simplex cronic , 433 herpes zoster, 433 infecție primară cu HIV , 431-433 molluscum contagiosum, 434 reacții adverse la medicamente, 434 sarcom Kaposi, 433

fasciită necrozantă, 259-263 foliculită, 266-267
furunculoză, 266-267 impetigo , 266
nedureros, 269 mionecroză, 263-265 mușcături animale, 270-271 oameni, 271 arsuri, 265-266 situsuri anatomice , 257f *tetanos* , 269-270 tratament, 260-261 *c* pulmonar, 79-118 aspergiloză, 419 coccidioidomicoză, 419 empiem, 101-103 în infecția cu HIV, 413-419 aspergiloză, 419 coccidioidomicoză, 419 histoplasmoză , 419 infecție cu Mycobacterium *kansasii* , 418
Infecția cu Rhodococcus equi , 419
micobacterii care nu duc la tuberculoză , 418
pneumonie bacteriană , 418
pneumonie limfoidă interstițială , 419
pneumonie cu Pneumocystis *jirovecii* , 414-417
nocardioză, 419 sarcom Kaposi, 418-419 tuberculoză, 418
histoplasmoză, 419 pneumonie bacteriană , 418
pneumonie cronică , 103-118
coccidioidomicoză , 116-118 histoplasmoză, 114-116 micobacterii atipice , 113-114
tuberculoză, 103-113
pneumonie actinomicotică dobândită în comunitate , 99
pneumonie prin aspirație , 97-99
Haemophilus influenzae, 94
Legionella *pneumophila* , 95-96 pneumonie atipică , 96-97 pneumonie nosomică , 100-101 nocardioză , 99-100
Stafilococul auriu , 94-95
Streptococcus pneumoniae , 90-94
pneumonie acută, 79-103 sindrom pulmonar cu hantavirus (HPS), 373-374
arsură, 265-266 caracteristici clinice , 265-266
patologie , 265 tratament, 266
rickettsiales, 331-341
ehrlichioză, 336-339
febră de origine nedeterminată (FUO), 69
rickettsioză exantemică , 334-335 tifos, 335-336 sindrom pulmonar cu hantavirus (HPS) , 373- 374
sever (SARS) , 374- 376
sinuzită, 132-137
Staphylococcus aureus , 94-95 abcese cutanate, 268-269 artrită septică , 285 conjunctivită, 121 *c*
endocardită infecțioasă, 169,172-173, 179-180
infecții intravasculare legate de cateter , 184
pneumonie bacteriană , 418 neutropenie, 386
piele și țesuturi moi, 256 sindrom septic , 59
Streptococcus pneumoniae , 90-94 caracteristici clinice , 92 conjunctivită, 121 diagnostic , 92
factori predispozanți, 91-92 infecție cu HIV, 413, 418 meningită bacteriană, 140
patogeneză , 90-91 prevalență, 91-92
prevenție , 93-94 tratament, 31, 92-93
Streptococcus viridans , 169, 179-180, 386
Strongyloides , 307-309 caracteristici clinice , 307-309 studiu de caz , 307-308 ciclu de viață, 307 diagnostic , 309 epidemiologie , 307
infecție cu HIV, 401 prevalență , 307
tratament, 309
urinar (ITU), 231-239 Caracteristici clinice , 234-235 Studiu de caz, 234 Cauze, 233 Diagnostic , 235-237 În timpul sarcinii, 232 Infecții ale tractului urinar (ITU), 231-239
management, 236 *f* patogeneză , 232-233
factori bacterieni, 232-233
factorii oaspeților , 232-233
severitate posibilă, 231 prostatită, 239-240
terapie empirică , 238 *c* tratament, 237-239
boală a tractului gastrointestinal inferior, 237
boală a tractului gastrointestinal superior, 237 239
varicelă zoster (VZV), 365-369 caracteristici clinice , 366 studiu de caz , 367-368
complicații, 367-368 diagnostic , 366-367
epidemiologie , 365
patogeneză , 366
prevenție , 368-369 tratament , 368
variolă, 360-363
virus
Epstein-Barr (EBV), 369-372
herpes simplex (HSV), 379-381
imunodeficiență umană (HIV), 397-434
varicelă zoster (VZV), 365-369 zoonoză , 322-347
bruceloză, 344-347
ehrlichioză, 336-339 Boala Lyme, 322-328
Febra Q, 339-341
Infecții cu Bartonella , 341-344 angiomatoză bacilară, 343 limforeticuloză benignă, 342-343 leptospiroză, 328-331
rickettsioză exantemică , 334-335 tifos, 335-336
Inflamații Calabar, 319
Inhalare de antrax , 353-354
Inhibitori
inhibitor al pompei de protoni (IPP), 218
protează (IP), 408 *c* , 425 neuraminidază, 56, 376
non- analogi ai transcriptazei inverse (NNRTI), 408 *c* , 425
Imigranți, 159
Interferoni, 55-56
, în sindromul septic , 59
Intubație , 169 *c*
Izoniazidă, 111 *c* , 414 *c*
Isospora belli, 208-209, 401 *c* , 423
Itraconazol, 47 de ani
Ivermectină, 298 *c* , 299 *c*
Ixodes scapularis, 296-297, 323, 337

K.
Kala-azar, 301

L.
Lamivudină, 408 *c*
Legionella, 387
Legionella pneumophila, 31, 95-96
Leishmania, 300-301
Leishmanioză, 300-302
caracteristici clinice , ciclu de viață 300-301 , 300
cutanat , 301 epidemiologie , 300
mucoasă, 301
severitate posibilă, 300 prevalență, 300
tratament, 298 *c* , 302 visceral, 301
Leptospiroză, 328-331 caracteristici clinice , 329-330 studiu de caz , 329 diagnostic , 330-331
epidemiologie , 328-329
Leptospiroză *(continuare)*
febră de origine nedeterminată (FUO), 69
patogeneză , 329
severitate posibilă, 328
tratament, 327 *c* , 331
Leptomeninge, 139
Leptospira interrogans, 329
Leziuni papulare genitourinare, 254-255
glandele salivare , 422
Janeway, *173f*
nodular, 85
Leucocite polimorfonucleare (PMN)
conjunctivită, 122
funcție , 81
infecții ale sistemului nervos central, 145-146
infecții ale tractului urinar (ITU), 233
Meningită bacteriană, 142
Leucocitoză, 174
Leucoencefalopatie , 401 *c*
Leucopenie multifocală progresivă, 426 *c* , 428
Leucopenie, 34, 338 Leucoplazie orală păroasă, 372, 422 Levofl oxacin, 37, 128 *c* , 199 *c* , 238 *c* , 356 *c* Legea lui Sutton, 74, 76 Linezolid, 37-38, 260 *c*
Limfocite, 399
Limfogranulom veneric
caracteristici clinice , 247 c
tratament, 244 *c*
Limfom, 401 *c* , 423
cerebral primar, 426 *c* , 428
Hodgkin, 70 de ani
Limforeticoză benignă, 342-343
Lípido A , 58
Lipopolisac á rido (LPS), 58-59
Lichidul cefaloreic (LCR), 139, 142, 146 *f*
Listeria, 388
Listeria monocytogenes, 15, 141
Loa loa, 299 *c* , 319
Loaiază, 319
Lomefl oxacino, 238 *c*
Lopinavir, 408 *c*
LPS (lipopolisac á rido), 58-59

M.
Macrogametocite, 290
Macrolide , 29-31
doză, 28 *c*
spectru antimicrobian, 31
farmacocinetică , 30-31
organisme sensibile, 30 *℃*
Chimie și mecanisme de acțiune , 29-31
recomandări de tratament, 31 toxicitate, 30
Malarie, 288-295
caracteristici clinice , 292-293
studiu de caz, 292
speciilor *de Plasmodium ,* 290-291
diagnostic , 293
Epidemiologie , 289-290 ; constatări în frotiul de sânge, 290 ; *prevalență* , 289; profilaxie, 293-295
rezistent la clorochină, 294-295 sensibilitate, 291-292 tratament, 293-295
Managementul pacienților, 63-64
Manitol, 153
Manosa, 232
MAP (proteină activată de mitogeni) , 351 Gumă de mestecat, 169 *c*
Mastoidită, 131-132 studiu de caz, 131 severitate posibilă, 131 terapie cu antibiotice , 128
tomografie computerizată , 132
Mebendazol, 298 *c*
Mediatori inflamatori în sindromul septic , 59
Managementul *medical* al accidentelor biologice , 350
Medicamente antiretrovirale, 49-56 aciclovir, 49-53 amantadină, 56 cidofovir, 53-54 doză, 51 *c* famciclovir, 49-53 foscarnet, 54-55 ganciclovir, 53 inhibitori de neuraminidază, 56 interferoni, 55-56 ribavirină, 55 rimantadină, 56 toxicități, 50 *c* valaciclovir, 49-53 valganciclovir, 53
Meninge, 139 Meningism, 159
Meningită, 140-152
aseptic , 151, 426 c *bacterian* , 140-150
caracteristici clinice , 143-145 studiu de caz , 143 complicații, 148-149 diagnostic , 145-146 epidemiologie , 140-141 rată a mortalității, 148-149 tratament inițial, 145 f *patogeneză* , 153-154 prevenție , 149-150 principali agenți patogeni , 140-141 chimioprofilaxie, 150 tratament, 146-148 vaccinuri, 149-150 bruceloză, 346 criptococic , 426 c *,* 428-429 tuberculoză, 152 tratament, 327 *c* viral, 150-152 studiu de caz, 150 epidemiologie , 150-151 meningococemie, 58
Meningoencefalită, 152
cryptoc sau cica, 153-154
caracteristici clinice , 153
diagnostic , 153
mortalitate cauzată de, 154
tratament, 153-154 Meropenem, 22, 63 c *,* 260 *c* , 391 *c* Merozoiți , 289-290 Metodă vortex sau cu ultrasunete , 184 Metronidazol, 40
Spectru antimicrobian, 40 farmacocinetică , 40 chimie și mecanisme de acțiune , 40
recomandări de tratament, 40
abces cerebral, 161-162
Diaree bacteriană, 199 *c*
sinuzită, 128 *c*
toxicitate, 40
Mialgii, 172
CMI (concentrație inhibitorie minimă) , 4-5
Micafungină, 47-48
Miconazol, 45 Microgametocite, 290 *Microsporidiu,* 209, 423
Mielopatie , 429-430
Miltefosină, 302
Minociclină, 28 *c,* 33
Miocardită, 185-186
caracteristici clinice , 185-186 diagnostic , 185-186 patogeneză , 185 severitate posibilă , 185 tratament, 186
Mionecroză, 263-265 caracteristici clinice , 264 studiu de caz , 264 diagnostic , 264 factori predispozanți, 263 fiziopatologia infecțiilor clostridiale, 263-264
infecții necrozante, 263
piomiozită, 263
tratament, 265
Miozită
necrozantă. *Vezi Mionecroză*
tropical, 263
Mixom auricular, 70 Molluscum contagiosum, 254, 434 Monobactamic , 21-22 Mononeurită multiplexă , 429 Mononucleoză, 381 infecțioasă, 371-372
Moraxella catarrhalis, 121 *c*
Mușcături
animale, 270-271
pisică, 270-271
oameni, 271
animale de companie, 270-271
câine, 270-271
Moxifloxacină, 37, 128 *c*
RMN (imagistică prin rezonanță magnetică) , 160-161
MRSA *(Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină *),* 179 *c*
Mucozită, 385-387
Mupirocină, 260 *c Mycobacterium,* 414 *c*
Mycobacterium avium, 113-114, 401c , *413* , 422
Mycobacterium avium intracellulare, 418
Mycobacterium kansasii, 418
Mycobacterium marinum, 269
Mycobacterium tuberculosis, 164-165, 388, 401 *c*
Mycoplasma pneumoniae, 31, 96-97

N
Nafcilina, 15-16
doză, 14 *c*
spectru antimicrobian, 16 farmacocinetică , 15-16 recomandări de tratament, 16 celulită, 260 *c*
endocardită infecțioasă, 178-179 *c* meningită bacteriană, 147 *c* osteomielită, 279 *c*
sinuzită, 128 *c*
NBTE (endocardită trombotică nonbacteriană), 168
Necator americanus, 309-310
Necroză
retiniană, 431 acută (ARN), 431 externă progresivă (PORN), 431
Nefrotoxicitate, 23, 42
Neisseria gonorrhoeae , infecție cu conjunctivită , 121 *c*
artrită septică , 286-287
boală inflamatorie pelvină , 214-216 faringită, 127
gonococice sau diseminate, 286-287
uretrita, 240-241
Neisseria meningitidis, 121 *c* , 140-141
Nelfi navir, 408 *c*
Nematode intestinale, 305-310
dobândit prin ingestie, 305-307 *Ascaris* , 306 *Enterobius* , 306-307 *Trichuris trichiura,* 305-306
dobândită prin penetrarea pielii , 307-310
anchilostoză, 309-310 *Strongyloides ,* 307-309 cicluri de viață, 306 *f*
Neomicină, 122
Netilmicină, 24 *c*
Pneumonie , 79-118
actinomicoză, 99
Dobândite în comunitate, 90-103
acută, 79-103
andante, 96
aspirație , 97-99
studiu de caz, 97-98 diagnostic , 98-99 floră orală anaerobă și aerobă , 98 pneumonită prin arsuri chimice , 98 obstrucție bronșică, 98 tratament, 99
atipic , 96-97 , 113-114
bacteriană, 418 caracteristici clinice , 82-85 studiu de caz, 82-83 cauze ale, 79-80 cronică , 103-118
coccidioidomicoză, 116-118 histoplasmoză, 114-116 micobacterii atipice , 113-114 tuberculoză, 103-113
empiem, 101-103
în infecția cu HIV, 401 c *epidemiologie* , 84-85 frisoane , 84 factori predispozanți, 81-82 gripă, 378 interstițial, 85 limfoid interstițial, 419
lobular, 85 disconfort toracic , 83-84 micotic , 114-118 coccidioidomicoză, 116-118
histoplasmoză, 114-116 mortalitate, 90
nocardioză, 99-100 nosocomială , 100-101
patogeneză , 80-81 patologie , 80-81
Pneumocystis jirovecii, 414-417 diagnostic , 414-417 gazdă imunodeficientă, 394 infecție cu HIV , 401 c radiografii *toracice* , 416 *f tratament ,* 414-417, 414 c
severitate posibilă, 79
prevalență, 79
teste de laborator, 85-88
tuse, 83
tratament empiric , 88, 89-90 *c* tuberculoză,

103-113
Pneumonită prin arsuri chimice , 98
Neurocisticercoză, 313-314
Neutrofile , 337 , 386
Neutropenie, 385-394
efectele secundare ale terapiei antiinfecțioase , 53
ehrlichioză, 338 microbiologie , 386-387 pacient neutropenic febril , 389-392 pacient non - neutropenic febril , 392-393
patogeneză , 385-386
Agenți patogeni la pacienți cu supresia funcțiilor celulelor T , 387-388 bacterii, 388 fungi, 388 virusuri, 388
prevenție , 393-394
tratament, 389-393
Nevirapină, 408 *c*
Nifurtimox, 298 *c* 304 Nitazoxanidă, 203, 298 *c*
Nitrofurantoină , 238 *c*
Nivelul platoului, 399
Progresori pe termen lung, 400
Nocardia, 99-100, 388
Asteroizii Nocardia, 41, 158, 419
Nocardioză, 99-100, 401 *c* , 419
Noduri Osler, *173f*
Norfloxacină, 238 *c*
Norovirus, 204

SAU
Oxacină de 238 *c*
Oftalmologie . Vezi Boli oculare *Urechea înotătorului* . *Vezi Otită* externă Oligurie, în sindromul septic , 61 *Onchocerca volvulus,* 121 c *,* 299 c *, 319* Oncocercoză, 319
Opist sau tonuri, 270
Opsonine, 149
Oseltamivir, 51 *c* , 378
Osteomielită, 273-283
acut *vs.* cronic , 273 clasificare , 273-274
hematogen, 274-278 caracteristici clinice , 275
studiu de caz , 274-275 diagnostic , 275-278
microbiologie , 274 patogeneză , 274
tratament, 278
microbiologie , 275 *c*
severitate posibilă, 273
principii de gestionare, 281-283 evaluarea răspunsului clinic , 282-283
management chirurgical , 282 prelevare de probe de țesut, 281 terapie antimicrobiană, 281-282
secundară unei infecții contigue, 278-280
caracteristici clinice , 278-279 , 280 cauze , 279-280
diagnostic , 280-281 infecții primare legate de, 278-279
secundar ineficienței vasculare la pacienții diabetici , 280-281 tratament, 281
tratament, 279 *c*
Otită
extern, 130
diagnostic , 130 malign, 130
terapie cu antibiotice , 128 *c*
severitate posibilă, 130
medie, 130-131 diagnostic , 130-131
severitate posibilă, 130 terapie cu antibiotice , 128 tratament *c , 131*
Ototoxicitate, 23
Oxacilină, 15-16
doză, 14 *c*
spectru antimicrobian, 16
Oxacilină *(continuare)*
Recomandări de tratament, 16 celulită, 260 *c* , 178-179 *c* meningită bacteriană, 147 *c*
sindrom septic , 63 *c* sinuzită, 128 *c*
Oxamnicină, 299 *c*
Oxazolidone, 37-38
Spectru antimicrobian, 38 farmacocinetică , 38 chimie și mecanisme de acțiune , 37-38
recomandări de tratament, 38 toxicitate, 38
Oxiuri, 298 *c* , 306-307

P.
Pacienți
, febră, 77-78 diabetic
fasciită necrozantă, 261
infecții ale tractului urinar (ITU), 232
osteomielită, 274 splenectomie , 385
neutropenii febrili , 389-392 neutropenii febrili non - neutropenici, 392-393
Panadizo, 380
Pachimeninge, 139
Paragonimus westermani, 299 *c.*
Paraziți , 159
Pereți celulari, 58
Pareză generală, 251
Paroxisme febrile, 292
Particule asemănătoare virusurilor (VLP), 254
Pasteurella, 270-271
PBP (proteine care leagă penicilina) , 4 PCN G procaină , 14 *c*
PCR (reacție în lanț a polimerazei), 151
Penicine, 13-18, 147 *c* aminopeniciline, 15
benzatină , 14 *c* , 128 *c* , 253 carboxipeniciline, 16-18 doze, 14 *c*
științe naturale, 13-15
G, 14, 178 *c* , 260 *c* , 279 *c* , 327 *c* , 356 *c*
naturale, 13-15 organisme sensibile, 15 *c* reacții alergice , 13 rezistente la penicilinază, 15-16
ureidopeniciline, 16-18
VK, 128 *c*
Pentamidină, 414 *c*
Peptidoglican, 58
Pericardită, 186-188
caracteristici clinice , 187 diagnostic , 188
patogeneză , 186-187 severitate posibilă , 186
tratament, 188 tuberculoză, 187-188
Peritonită, 210-214
primar sau spontan , 210-211 caracteristici clinice , 210 diagnostic , 210-211 rată a mortalității , 211 microbiologie , 210
patogeneză , 210 severitate posibilă, 210
tratament, 211
secundar, 211-214 caracteristici clinice , 212
diagnostic , 212-213 microbiologie , 211-212
patogeneză , 211-212 severitate posibilă, 211
legat de dializa peritoneală , 213-214
tratament, 212-213 Petești conjunctive, *173f*
Pia mater, 139
Pielonefrită, 232, 234 *c* , 238 *c* Piomiozită, 263
Piperacilină, 279 *c*
Piperacilină-tazobactam, 14 *c* , 63 *c* , 128 *c* , 238 *c* , 260 *c* , 391 *c*
Pirantel, pamoat de, 298 *c*
Pirimetamină, 414 *c*
Ciuma, 357-358
caracteristici clinice , 357-358
diagnostic , 358
patogeneză , 357
profi laxis, 358
tratament, 356 *c* , 358
Plasmodium falciparum, 289-295 *Plasmodium ovale,* 291 *c Plasmodium vivax,* 289-291 Plexul lui Batson, 274
PMN. *Vezi leucocite polimorfonucleare (* PMN)
Pneumocystis carinii, 42
Podofi lox, 254
Polimixină B, 122
Polineuropatie
demielinizantă inflamatorie, 429
simetric distal , 429
PORN (necroză progresivă a retinei externe), 431
Posaconazol, 47, 391 *c*
PPI (inhibitor al pompei de protoni), 218
Praziquantel, 299 *c*
Preshock, 61 Pristinamicină, 38
Probenecid, 13
Proceduri stomatologice și endocardită, 169-170
Răspândire
direct, 157-158
hematogen, 158
Prostatectomie transuretrală , 169 *c*
Prostatită, 239-240
caracteristici clinice , 239-240
diagnostic , 240
patogeneză , 239
severitate posibilă, 239
tratament, 240
Proteine
activat de mitogen (MAP), 351
C, 65
C-reactiv (CRP), 275
a membranei externe, 332
de suprafață exterioară, 322
legarea penicilinei (PBP) , 4
Proteinurie, 177
Proteus mirabilis, 15, 232
Proteus vulgaris, 334
Cefpodoxima proxetil, 17 *c* , 238 *c*

Teste
derivat proteic purificat (PPD) , 112-113
fenotipice , 404 genotipice , 404 niciun trepon
nu este mic, 252
piele, 74
reagină plasmatică rapidă (RPR), 248, 252
RPR (reagină rapidă în plasmă) , 248, 252
Tzanck, 381
Laboratorul de Cercetare a Bolilor Veneriene (-VDRL) , 252 *Pseudomonas aeruginosa,* 16, 63 *c* , 121 *c* , 130, 418 Puncție lombară, 152 , 161
Scorul de comă Glasgow, 144 *c*
Elevii Argyll Robertson, 251

Î
Chemoză, 135
Keratită. *Vezi Infecții corneene, Maxilar blocat* , 269
Chimioterapie, 281 Chinidină, 294-295 Chinină, 294, 298 *c* Chinolone, 35-37
doză, 36 *c*
spectru antimicrobian, 35-37 farmacocinetică , 35
osteomielită, 279 *c*
Chimie și mecanisme de acțiune , 35
recomandări de tratament, 35-37 toxicitate, 35
Quinupristin, 38 Quinupristin/dalfopristin, 38-39

R
Reacție dureroasă la lovitură, 219
Reacția în lanț a polimerazei (PCR) , 151
Receptori
CD14, 59
DC-SIGN, 399
taxă (TLR), 59
Rectită, 423
Regula celor trei zile , 7-10
Institutul de Cercetare *a* Preparatelor Virale, 360
Frigul verii, 297

Rezistență
modificări genetice pe care le produce, 2-3
mecanisme biomecanice , 3-4 modificarea țintei antibioticului , 4 modificări ale situsului de legare ribozomal , 4
modificări ale precursorilor peretelui celular, 4
intrarea antibioticelor , 3-4
producerea de pompe de eflux, 4
reducerea concentrației de antibiotice , 3-4
antiretrovirale, 404
Imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), 160-161 Retinită cu citomegalovirus, 414 *c* , 430-431
Retinopatie , 430
HIV, 430
Rhipicephalus sanguineus, 332
Rhodococcus equi, 419 Ribavirin, 51 *c* , 55
Ribozomi, 4
Rickettsia, 331
Rickettsia africanae, 335
Rickettsia akari, 335
Rickettsia prowazekii, 335
Rickettsia tsutsugamushi, 336 Rickettsioză exantemică , 327 *c* , 332-334 caracteristici clinice , 332-333 studiu de caz , 332-333
Conor, 334
diagnostic , 333-334 epidemiologie , 332 patogeneză , 332 tratament, 327 *c* , 334 varicoliformă, 334-335 Rifabutină, 414 *c*
Rifampicină, *111c* , 147c , 178-179c , 327-328c , 356c
Rimantadină, 52 *c* , 56, 378
Ritonavir, 408 *c*
Rozetare, 290 Rotavirus , *204-205* Ruptură splenică , 372
Rugosa, 195

S.
Sacroile ítis , 345
Salmonella, 15, 191-193, 401 *c* , 422 Saquinavir, 408 *c*
Rujeolă , 121 *°C*
Sarcom de Kaposi, 401 *c* , 418-419, 422-424, 433
SBE (endocarditis bacteriana subaguda), 69
Schistosoma haematobium, 121 *c,* 314-317
Schistosomajaponicum, 314-317
Schistosoma mansoni, 314-317
Serogrupuri, 149
Serratia marcescens, 121 *BC*
Shigella, 193, 422
Shigella fl exneri, 15

Sifilis , 248-254 caracteristici clinice , 247 c , 249-252 *cardiovascular* , 251 diagnostic , 252-253
în infecția cu HIV, 434 epidemiologie , 249
gingii benigne tardive , 251-252 latente, 250, 253 neurosifilis , 253 oculare, 253 patogeneză , 249-252 severitate posibilă, 248 primare, 249, 253 teste
non -treponemal , 252 treponemal specific , 252-253 secundar, 249-250, 253 terțiar sau tardiv , 250-251 tratament, 244 *latent* , 250, 253
tratament, 244 *c* ocular, 253 primar, 249, 253 secundar, 249-250, 253 tardiv , 250-251 terțiar, 250-251
Sigmoidoscopie, 169 *c*
Semne
pe ceafa lui Brudzinski, 143
Kernig, 143
Sindroame
Bannworth, 324
Beh ç et, 247 *c* șoc toxic , 59 streptococic .
Vezi Duncan fasciită necrozantă, 370 oboseală cronică , 372
Guillain-Barré , 368, 370, 381, 402 omul roșu, 27
Insuficiența respiratorie la adulți (SDRA), 61-62
Kartagener, 133 limfoproliferativ legat de X, 370 Loeffler, 309 boală oculoglandulară
Parinaud, 343 poliartrită, 287 boală pulmonară cu hantavirus (HPS), 373-374 caracteristici clinice , 373 studiu de caz , 373 diagnostic , 373-374 epidemiologie , 373 fiziopatologie , 373 prevenție , 374 tratament, 374
sindrom respirator acut sever (SARS), 374-376
caracteristici clinice , 374-375 diagnostic , 375 epidemiologie , 374 patogeneză , 374
prevenție , 375-376 probabil, 375 *c*
suspectat, 375 *c* tratament, 375 sistem de răspuns inflamator (SIRS), 58, 62 Reye, 378
fosă septică , 57-65
caracteristici clinice , 60-62
modificări acido -bazice , 61
modificări hemodinamice , 61
modificări respiratorii, 61-62
febră, 60-61
studiu de caz, 60-61 definiție , 58
diagnostic , 62 fiziopatologie , 60 *f*
patogeneză , 58-60
citokine și mediatori inflamatori, 59
factori ai peretelui celular, 58
factori secretați, 58-59
infecție , 59-60
receptori ai celulelor gazdă pentru produși bacterieni , 59-60 prevalență, 57-58
tratament, 62-65
antibiotice , 62-63
corticosteroizi, 64-65 drotrecogin alfa, 65
gestionarea pacienților, 63-64 terapii complementare, 64 seroconversie, 399
Sj o gren, 422
, 132-137 bacteriană, 136-137 caracteristici clinice , 133-134 studiu de caz, 133-134
complicații, 135-136 abces orbital, 135 celulită orbital, 135
tromboză periorbitală, 135 și meningită a sinusului cavernos, 135
diagnostic , 134-135 sfenoid, 136 frontal , 136
sfenoid, 136 factori predispozanți, 132-133
micoză , 137 microbiologie , 136-137 severitate posibilă, 132 tratament, 137
micotic , 137
terapie cu antibiotice , 128 *c* , 137
SIRS (sindromul de răspuns inflamator sistemic) , 58, 62
Sistem nervos central (SNC), infecții, 139-165
abcese
cerebrală, 157-163 epidurală spinală, 164-165 epidurală și subdurală intracraniană, 163
encefalită, 152-157
viral, 154-157
Infecția cu HIV , 425-430 citomegalovirus, 429
Sistemul nervos central *(continuare)*
Encefalopatie HIV , 425 boli cerebrovasculare, 429 leziuni focale ale SNC, 425-428 encefalită *toxoplasmatică* , *425-*

428 leucoencefalopatie multifocală progresivă , 428
, 428 meningită criptococică , 429
neuropatie periferică , 429-430 mielopatie , 429-430 mononeurită multiplă , 429
polineuropatie inflamatorie demielinizantă, 429
polineuropatie distală simetrică , 429
HIV primar, 425 meningită bacteriană, 140-150
tuberculoză, 152 virală, 150-152
meningoencefalită criptococică , 153-154
profiluri ale lichidului cefalorahidian (LCR) , *146 c severitate* posibilă , 139
exotoxină pirogenă streptococică A) , 59
Stafilococul auriu rezistent la meticilină (MRSA), 179 *c*
Staphylococcus epidermidis, 164
STARI (exantem legat de căpușele sudice), 322
Streptococcus bovis, 169
Streptococcus pyogenes, 31, 59, 127, 129
Streptomyces, 23
Aspirație nazotraheală , 169 *c*
Sulbactam-ampicilină, 14 *c*
Sulfadiazină, 41 *c* , 414 *c*
Sulfametoxazol, 41 *c*
Sulfonamide, 40-42
efectele folatului asupra căii bacteriene, 40
spectru *antimicrobian* , 41-42
farmacocinetică , 41
organisme sensibile, 41 *chimie* și mecanisme de acțiune , 40 recomandări de tratament, 41
toxicitate, 41
Superantigene , 59
Superinfecții, 387
Superpropagatori, 374

T.

Pată neagră, 334
Taenia solium, 121 *c* , 299 *c* , 313-314
Talitromicină, 28 *c* , 29-31
Tahicardie, în sindromul septic , 61 Tahipnee, în sindromul septic , 61 ETE (ecocardiografie transesofagiană), 175 Teicoplanină , 27-29, 28 *c* , 279 *c*
Telitromicină, 28 *c*
Temperatura corpului, 66
Tenofovir, 408 *c*
Tenosinovită, 287
Terapie
antiinfecțios, 1-56
agenți antifungici , 42-49 antibiotice , 11-41 studiu de caz, 10 colonizare vs. infecție , *10* doze, 4-5
strategii de bază , 6-10 medicamente antivirale, 49-56 rezistență microbiană, 1-4
antiretrovirale, 405-412
complianța cu, 410 leziuni hepatice cauzate de , 425 efecte secundare, 407-410
eficacitate, 410-411 eșec, 411-412 indicații pentru începerea tratamentului, 405-406
interacțiuni medicamentoase, 410
medicamente, 407, 408 *c* măsurarea concentrațiilor de medicament în plasmă, 411
modificare și simplificare , 411 principii, 405, 406 c *profilaxie* pentru infecțiile oportuniste , 412
teste de rezistență, 411 timp, 407 toleranță, 407-410 avantaje și dezavantaje ale tratamentului precoce , 407 *c* și diaree, 422
Blocarea antibioticelor , 184 Termoterapie, 302 Tetanospasmină, 269 Tetanos neonatal , 270
Tetracicline, 32-34
doză, 28 *c*
spectru antimicrobian, 33-34
farmacocinetică , 33
organisme sensibile, 33 *c*
Chimie și mecanisme de acțiune , 32-33
recomandări de tratament, 33-34 toxicitate, 33
Tiabendazol, 299 *c* Ticarcilină, 15 Ticarcilină-clavulanat, 14 *c* , 63 *c* , 128 *c* , 238 *c* , 260 *c* , 269-270
Tifos, 335-336
caracteristici clinice , 335-336
diagnostic , 336
epidemie , 336
Epidemiologie , 335-336
origine în păduchi, 336 origine în purici, 335 patogeneză , 335-336 severitate posibilă, 335 tratament, 327 *c* , 336 Tigeciclină, 28 *t* , 33-34
colorare Giemsa, 74 colorare Wright , 74 TLR (receptor Toll), 59 TMX-sulfa, 199 c *TNF* -alfa (factor de necroză tumorală alfa), 59
Tobramicină, 24 *c* , 122, 391 *7* Tolevamer, 203-204
Tomografie computerizată (CT), 160
echinococoză, 312-313
febră de origine nedeterminată (FUO), 75
osteomielită, 276-278
sinuzită, 134-136
vs. imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), 161 Tuse, 83
Toxina 1 a sindromului șocului toxic (TSST), 59
Encefalită cu Toxoplasma , 425-428
Toxoplasma gondii, 158-159, 413 Toxoplasmoza, 401 *c*
Cerebral, 414 *c* , 426 *c* Transducție , 2
Transfuzii de sânge, 397-398 Transformare , 2
Transplant de măduvă spinală , 388-389
Afecțiuni neoplazice , 70-71
Trematode, 317
Treponema pallidum, 127, 249 Triazoli, 45
Trichinella, 298 *c* , 310-311 *Trichinella spiralis,* 121 *c Trichuris,* 298 *c*
Trichuris trichiura, 305-306 Tricoc é phallus, 305-306
Trichomoniază, tratament, 244 *c* Trimetoprim, 40-42
efectele folatului asupra căii bacteriene, 40 7
spectru *antimicrobian , 41-42* farmacocinetică , 41
organisme sensibile, 41 *c*
Chimie și mecanisme de acțiune , 40
recomandări de tratament, 41 conjunctivită, 122
infecții ale tractului urinar (ITU), 238 *c*
toxicitate, 41 Trimetoprim-sulfadiazină, 260 *c*
Trimetoprim-sulfametoxazol, 147 *c* , 238 *c* , 260 *c* , 414 *c*
Tripomastigote, 303 Trichinoză, 310-311
caracteristici clinice , 311
ciclul de viață, 311
diagnostic , 311 epidemiologie , 311
severitate posibilă, 310 prevalență, 311
tratament, 311
Trombidiază, 336 Trombocitopenie, 34, 53, 177, 333, 338 Tromboză de sinus cavernos, 135
Complexul *Trypanosoma brucei , 304 Trypanosoma cruzi,* 185, 3O2-3O4
TSST-1 (toxina 1 a sindromului șocului toxic) , 59
TTE (ecocardiografie transtoracică) , 175
Tuberculoză, 103-113
abdominal, 423
caracteristici clinice , 107-109
studiu de caz, 103-104
diagnostic , 109
în infecția cu HIV, 418 epidemiologie , 105-107
medicamente, 111 *miliar* , 69, 107-108
patogeneză , 104-105 severitate posibilă, 103
prevenție , 112-113 primar, 107 profilaxie, 414 *secundar* , 108-109 terapie direct observată, 111 toxicități *medicamentoase , 110 tratament* , 109-112
Tularemie, 358-360
caracteristici clinice , 359-360 diagnostic , 360
mortalitate cauzată de, 360 patogeneză , 359
prevenție , 360 tratament, 356 *c* , 360
Tumora Pott ca vată de vată, 136

SAU

Ulcere
organe genitale, 246-248 caracteristici clinice , 247-248 cauze, 246-247 diagnostic , 248
tratament, 243-244 c , 248 oral, 421
peptice legate de Helicobacter *pylori ,* 217-218
caracteristici clinice , 217-218 diagnostic , 217-218 microbiologie , 217 patogeneză , 217 severitate posibilă , 217 tratament, 31, 218
Ureaplasma urealyticum, 241 Ureidopeniciline, 16-18 Uretră, 232
Uretrita, 240-241
Caracteristici clinice , 241 cauze, 240-241
diagnostic , 241 gonococică , tratament, 242
non - gonococică (NGU), 240-241, 242
simptome , *241* tratament , 241 *vs.* cistită, 235

Institutul de Cercetare *Medicală pentru Boli* Infecțioase al Armatei SUA (USAMRIID), 350
Uveită , 431

V.

Vaccinuri, 149-150 tetanos , 270 antrax , 355 DPT (difterie-pertussis- tetanos), 270
Fabricat cu microbi vii atenuați pentru gripă (LAIV), 379
Haemophilus influenzae tip B (HiB), 140
Vaccinarea , 378-379
Vaginoză
Tratament bacterian, tratament 244 *c* , 244 *c*
Valaciclovir, 49-53, 51 *c* , 381
Valganciclovir, 51c , 53, *414c*
Vancomicină, 27-29
doză, 28 *c*
spectru antimicrobian, 29 farmacocinetică , 27
Chimie și mecanism de acțiune , 27
recomandări de tratament, 29 antrax , 356 *c*
celulită, 260 *c* diaree bacteriană, 199 c
endocardită *infecțioasă , 178-179 c* meningită bacteriană , 147 *c* osteomielită, 279 *c* pacienți neutropenici , 391 *c* sindrom septic , 63 *c*
toxicitate, 27
Varicelă, 365-369
caracteristici clinice , 366 studiu de caz, 367-368 complicații, 367-368 diagnostic , 366-367
epidemiologie , 365 patogeneză , 366 *vs.* variolă, 361-362
Varicelă, 121 *c* , 151 Negi venerieni , 254 *Vibrio cholerae,* 192 *c* , 195-196 *Vibrio parahaemolyticus,* 192 *c* , 196 *Vibrio vulnificus,* 263
HIV , infecții cu virusul imunodeficienței umane , 397-434, caracteristici clinice ale infecției primare , 402
Clasificare , 403 diagnostic , 402-403 boli oportuniste, 412-434 studiu de caz, 412-413
boli ale sistemului nervos central, 425-430
în infecția primară cu HIV, 425
Encefalită *cu Toxoplasma ,* 425-428
Encefalopatie HIV, 425 Boli cerebrovasculare, 429
infecție cu citomegalovirus , 429
leucoencefalopatie multifocală progresivă , 428
meningită criptococică , 428-429
mielopatie , 429-430 mononeurită multiplă , 429 polineuropatie demielinizantă inflamatorie
Istoric, 429 boli de piele, 431-434 angiomatoză bacilară, 433-434 dermatită seboreică, 434 în infecția primară cu HIV, 431-433
herpes simplex cronic , 433
șindrilă, 433
molluscum contagiosum, 434 reacții la medicamente, 434 sarcom Kaposi, 433 boli oculare, 430-431
necroză retiniană, 431
Alte infecții oculare, 431 retinită cu citomegalovirus, 430-431
Retinopatie HIV , 430 boli gastrointestinale, 420-425
candidoză orală și esofagiană , 420-421
diaree, 422-423 esofagită, 422
hepatită virală, 423-425 leziuni ale glandelor salivare , 422 leucoplazie păroasă orală, 422
limfom, 423 rectal și anal, 423 sarcom Kaposi, 422, 424 ulcere orale și stomatită aftoasă, 421
infecții pulmonare, 413-419 aspergiloză, 419
coccidioidomicoză, 419 histoplasmoză, 419
infecție cu Mycobacterium *kansasii ,* 4 18
infecția cu Rhodococcus *equi ,* 4 19
micobacterii care nu duc la tuberculoză , 418
pneumonie bacteriană , 418
pneumonie limfoidă interstițială , 419
pneumonie cu Pneumocystis *jirovecii ,* 414-417
nocardioză, 419 sarcom Kaposi, 419
tuberculoză, 418 profilaxie, 413, 414 sifilis , 434
Epidemiologie , 397-399 stadii, 403 *c* febră de origine nedeterminată (FUO), 76-77
indici de infecție , 397-398 mortalitate cauzată de, 397 boli indicator, 401 c patogeneză , 399-402
primare, 399
teste de laborator, 404-405 avertismente, 404-405
monitorizarea tratamentului și prognostic , 404
rezistență antiretrovirală, 404 terapie antiretrovirală, 405-412
HIV *(continuare)*
și hepatita C, 228
ys í fi lis, 254
Viremia, 397-398
Virioni, 361
Variolă, 360-363
caracteristici clinice , 361-362 ca armă biologică , 361 epidemiologie , 360-361 patogeneză , 360-361 prevenție , 363
tratament, 362-363 virologie , 360-361 *vs.* varicelă, 361-362
Virusuri monocitotrope , 399
inductori non-sincițiali, 399
virusul papiloma uman (HMV), 254
5.399 rande
Vaccinia, 363
Variolă, 360-361
variolă bovină, 363
X4, 399
Vitamina B6, 413 *C* , 417
Voriconazol, 45-47, 391 *c*
VRE (enterococi rezistenți la vancomicină), 38, 387

V

Wuchereria bancrofti, 299 *c,* 317-319

X

Xerostomie , 422

ȘI

Yersinia, 192 *a.C.* , 196
Yersinia enterocolitica, 196
Yersinia pestis, 357-358

Z

Zalcitabină, 408 *c* Zanamivir, 51 *c* , 378
Zidovudină, 408 *c*
Zoster, 365-369
caracteristici clinice , 366 studiu de caz, 367-368 complicații, 367-368 diagnostic , 366-367
epidemiologie , 365 patogeneză , 366

3. Infecțiile hematogene , așa cum s-a discutat deja , sunt diagnosticate la mai mult de 2 ani după intervenția chirurgicală și apar în urma unei bacteriemi tranzitorii tardive cu persistență selectivă a microorganismelor în articulație .

Stafilococii coagulazo-pozitivi și coagulazo-activi sunt microorganismele cel mai frecvent izolate din articulațiile protetice de șold infectate , reprezentând **trei** sferturi din bacteriile cultivate.

CAZUL 11.2

Un bărbat alb, în vârstă de 75 de ani, cu diabet zaharat de 38 de ani, s-a prezentat cu febră și durere acută la genunchiul stâng, cu o durată de 10 zile. Acesta suferea de osteoartrită de mulți ani, iar cu 5 ani înainte fusese supus unor proteze bilaterale de șold, iar cu 2 ani...

1. Riscul este invers proporțional cu numărul de neutrofile sub 500/ mm^3.
2. Microorganismele infecțioase provin în principal dintre cele care se găsesc pe piele, în cavitatea bucală și în tractul gastrointestinal.
3. Bacteriile includ *Staphylococcus epidermidis , S. aureus , Streptococcus viridans ,* enterococi, microorganisme enterice gram-negative și *Pseudomonas ;* anaerobii sunt mai puțin frecvenți.
4. Infecțiile fungice se dezvoltă după ce terapia cu antibiotice a avut timp să reducă flora bacteriană (de obicei, după 7 zile sau mai mult); speciile *de Candida* și *Aspergillus* sunt cele mai frecvente.
3. Testarea poate duce la întreruperea administrării medicamentelor ineficiente.

INTRODUCERE

Cele zece principii ale tratamentului antiretroviral

HAART a fost utilizat pe scară largă , constând de obicei din doi inhibitori nucleozidici ai transcriptazei inverse (NRTI) plus un inhibitor de protează HIV (IP). Aceste scheme terapeutice au produs o suprimare durabilă a replicării virale , cu niveluri nedetectabile de ARN HIV , la mai mult de jumătate dintre pacienții tratați . Imunitatea a fost restabilită , iar morbiditatea și mortalitatea au scăzut cu peste 80%. Se considera că tratamentul este deosebit de eficient atunci când este început devreme; prin urmare, HAART a fost recomandat practic tuturor persoanelor infectate cu HIV care doresc să se angajeze într- o terapie pe tot parcursul vieții .

Însă, pe lângă aceste succese, HAART a produs și probleme. Până în prezent, medicamentele nu au eradicat [boala].

HAART = terapie antiretrovirală extrem de activă.

6. Protozoarele infecțioase includ *Cryptosporidium, Microsporidia* și *Isospora belli* . Căutați oochisturi și utilizați o colorare tricromă pentru *Microsporidia.*